

Aus der Fett- und Stoffwechselambulanz
(Leiter: Prof. Dr. med. W. Schwartzkopff)
an der Abteilung Medizinische Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin am Klinikum Charlottenburg

RISIKOFAKTOREN DER KORONAREN
HERZKRANKHEIT BEI 81 CORONARANGIO-
GRAPHIERTEN MÄNNERN MIT ÜBERSTANDEM
MYOKARDINFARKT
KURZ- UND LANGZEITERGEBNISSE DER
FRÜHREHABILITATION
VERGLEICH MIT EINEM NORMALKOLLEKTIV
VON 79 MÄNNERN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Thomas Hering
aus Berlin

1983

Druck:
Kopie Print
Unter den Eichen 57
1000 Berlin 45 - Lichterfelde-W.
Telefon 030/8 31 24 82

Aus der Fett- und Stoffwechselambulanz
(Leiter: Prof. Dr. med. W. Schwartzkopff)
an der Abteilung Medizinische Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin am Klinikum Charlottenburg

RISIKOFAKTOREN DER KORONAREN HERZKRANKHEIT
BEI 81 CORONARANGIOGRAPHIERTEN MÄNNERN MIT
ÜBERSTANDEM MYOKARDINFARKT
KURZ- UND LANGZEITERGEBNISSE DER FRÜHREHABILITATION
VERGLEICH MIT EINEM NORMALKOLLEKTIV VON 79 MÄNNERN

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Thomas Hering
aus Berlin

Referent: Professor Dr. med. W. Schwartzkopff
Korreferent: Professor Dr. med. K.P. Schüren

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 14.8.1984

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	Seite
1.1.	Allgemeine Vorbemerkungen	7
1.2.	Einflußfaktoren der Atherosklerose	9
1.2.1.	Theorien der Atherogenese	9
1.2.2.	Laborparameter	11
1.2.2.1.	Cholesterin	11
1.2.2.2.	Triglyceride	13
1.2.2.3.	Phospholipide	14
1.2.2.4.	Chylomikronen	15
1.2.2.5.	VLDL	16
1.2.2.6.	LDL	16
1.2.2.7.	HDL	18
1.2.2.8.	HDL ₂ / HDL ₃	19
1.2.2.9.	Lp(a)	21
1.2.3.	Risikofaktoren	22
1.2.4.	Rehabilitation	23
1.3.	Fragestellung	24
2.	MATERIAL UND METHODEN	
2.1.	Untersuchungskollektive	26
2.2.	Labor	27
2.2.1.	Blutentnahme	27
2.2.2.	Fällung von LDL, VLDL und Chylomikronen	27
2.2.3.	Separation von HDL ₂ und HDL ₃ in der Ultrazentrifuge	28
2.2.4.	Bestimmung der Cholesterinkonzentration	28
2.2.5.	Bestimmung der Phospholipidkonzentration	29
2.2.6.	Bestimmung der Triglyceridkonzentration	29
2.2.7.	Bestimmung der Apoproteine Apo-HDL und Apo B	29
2.2.8.	Bestimmung der Apoproteine Apo A-I und Apo A-II	30
2.2.9.	Bestimmung des Lipoproteins Lp(a)	30

2.2.10.	Bestimmung der Blutzuckerkonzentration	31
2.2.11.	Bestimmung der Harnsäurekonzentration	31
2.3.	Coronarangiographien	32
2.4.	Risiko-Score	35
2.5.	Statistische Auswertung	35
3.	ERGEBNISSE	
3.1.	Resultate der Untersuchung der Patienten zum Zeitpunkt der Rehabilitation (Anfang und Ende) und bei Nachuntersuchung	36
3.1.1.	Allgemeine Beschreibung des Kollektivs	36
3.1.2.	Risikofaktoren erster Ordnung	40
3.1.2.1.	Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin	40
3.1.2.2.	Triglyceride	47
3.1.2.3.	Hyperlipoproteinämien	53
3.1.2.4.	Arterielle Hypertonie	55
3.1.3.	Risikofaktoren zweiter Ordnung	52
3.1.3.1.	Harnsäure	58
3.1.3.2.	Blutzucker	60
3.1.3.3.	Gewicht	61
3.1.4.	Ergebnisse der Bewertung der Coronarangiographien	63
3.2.	Vergleichende Untersuchung der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung	65
3.2.1.	Vergleichende Beschreibung beider Kollektive	65
3.2.2.	Risikofaktoren erster Ordnung	69
3.2.2.1.	Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin	69
3.2.2.2.	Triglyceride, HDL-Triglyceride	71
3.2.2.3.	Phospholipide, HDL-Phospholipide	74
3.2.2.4.	Hyperlipoproteinämien	77
3.2.2.5.	Apo HDL, Apo A-I, Apo A-II	78
3.2.2.6.	Apo B	79

3.2.2.7.	Lp (a)	80
3.2.2.8.	Kombinierte Parameter	82
3.2.2.9.	Arterielle Hypertonie	84
3.2.3.	Risikofaktoren zweiter Ordnung	85
3.2.3.1.	Hyperurikämie	85
3.2.3.2.	Diabetes mellitus	86
3.2.3.3.	Gewicht/Übergewicht	87
3.2.4.	Korrelationsprüfung der verschiedenen Parameter mit dem Risiko-Score und den Angiographie-Scores	88
3.2.5.	Durchführung des Rangsummen-Signifikanztests (Mann-Whitney-Test) für alle Parameter, getrennt für hohe Schweregrade der einzelnen Angiographie-scores	90
4.	DISKUSSION	93
4.1.	Hypertonie/Antihypertensive Therapie	95
4.2.	Nikotinabusus	96
4.3.	Harnsäure/Harnsäure-sendende Therapie	97
4.4.	Blutzucker/Diabetes mellitus	97
4.5.	Gewicht/Übergewicht	98
4.6.	Cholesterin	99
4.7.	Phospholipide	105
4.8.	Triglyceride	106
4.9.	Hyperlipoproteinämien	110
4.10.	Apo HDL, Apo A-I, Apo A-II	111
4.11.	Apo B	113
4.12.	Lp (a)	114
4.13.	Korrelationsprüfungen	115
5.	ZUSAMMENFASSUNG	117
6.	KORRELATIONS-DIAGRAMME	119

7.	LITERATUR	126
8.	MASSEINHEITEN	148
9.	ABKÜRZUNGEN	148
10.	LEBENS LAUF	149

1. EINLEITUNG

1.1. ALLGEMEINE VORBEMERKUNGEN

In der BRD starben 1979 354.408 Menschen an Herz-Kreislaferkrankungen, davon 81.111 an akutem Herzinfarkt (45). Mit 31,3 % bzw. 42,5 % sind Herz-Kreislaferkrankungen die häufigsten Todesursachen im mittleren Alter (35-65 Jahre) und häufigste Ursache von Frühinvalidität in der BRD (Zahlen aus dem Jahre 1978) (148). Neben dem persönlichen Leid, das diesen Patienten entstanden ist, bedeuten diese Daten auch einen erheblichen volkswirtschaftlichen Aufwand. Nach Schätzungen, die auf Zahlen von 1978 beruhen, liegt die jährliche volkswirtschaftliche Gesamtbelastung durch Folgekosten für Krankheiten aus dem Formenkreis der Atherosklerose bei 60 Milliarden DM. Das entspricht etwa 25 % des Bundeshaushaltes (6).

Diese hohe Zahl muß umso mehr beeindrucken, als bekannt ist, daß unter den Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit - Hyper- bzw. Dyslipoproteinämie, Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperurikämie, Adipositas - die Mehrzahl durch Verhaltensänderungen beeinflussbar sind (139). 1974 berichtete Schettler, daß unter 753 männlichen Herzinfarktpatienten nur 3 % frei von Hypertonie, Diabetes mellitus und Übergewicht waren (138).

In den USA fand in den vergangenen 1 1/2 Jahrzehnten hinsichtlich Erkrankungen durch Atherosklerose eine Wende statt, die allgemein dem zunehmenden Bewußtsein der Bevölkerung für die Risiken dieser Erkrankungen zugeschrieben wird. Im Zeitraum von 1963-75 verminderte sich der Verbrauch an cholesterinhaltigen Nährstoffen in den USA beträchtlich (Milch, Sahne: -19,2 %, Eier: -12,6 %, Butter: -31,9 %, tierische Fette: -56,7 %, auch Tabak: -22,4 %) bei gleichzeitiger Zunahme des Verbrauchs pflanzlicher Öle und Fette um 44,1 %. Etwa im gleichen Zeitraum wurde in verschiedenen Studien (Albany, Framingham, Minneapolis u.a.) eine deutliche Abnahme des Serumcholesterins (von durchschnittlich 233 mg/dl auf 217 mg/dl) registriert (80). In derselben Periode fand sich ein Rückgang der Todesfälle wegen

koronarer Herzkrankheit um 24,3 % und wegen Apoplexie sogar um 32,7 % (Abb. 1.1).

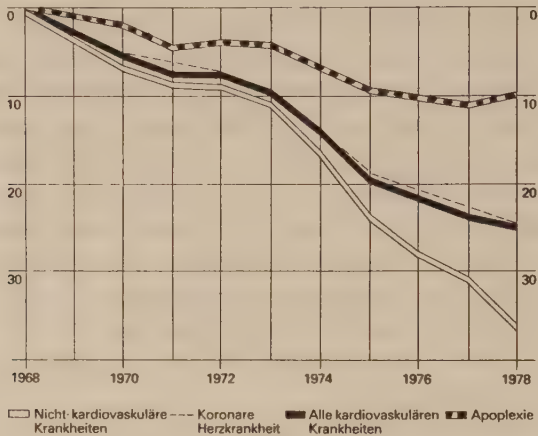


Abb. 1.1 Rückgang der altersbedingten Todesraten in den USA bei kardiovaskulären und nichtkardiovaskulären Krankheiten in den Jahren 1968-1978 (6)

Infolge des besseren Gesundheitsbewußtseins und der besseren medizinischen Versorgung stieg die Lebenserwartung der Durchschnittsamerikaner zwischen 1970 und 1976 von 70,9 auf 72,8 Jahre. Für die Wirkung einer verbesserten Gesundheitsaufklärung der Bevölkerung mit Senkung der Erkrankungen aus dem Formenkreis der Atherosklerose spricht die Tatsache, daß sich positive Entwicklungen bei Infarkthäufigkeit und Senkung der Blutfette besonders bei Personen mit langer Ausbildungsdauer, die der Gesundheitsaufklärung vermutlich eher zugänglich waren, manifestierten (80). In der BRD hat in der fraglichen Zeit eine zu den USA gegensätzliche Entwicklung stattgefunden. Cholesterinhaltige Nahrungsmittel wurden vermehrt konsumiert (Sahne: +71 %, Eier; +29 %, tierische Fette: +6 %) (77). Ein direkter Vergleich von USA und BRD aus dem Zeitraum von 1970-80 zeigt, daß in den USA, wo die durchschnittliche Serumcholesterinkonzentration 217 mg/dl angegeben wird, die relative Herzinfarkt mortalität gegenüber der BRD, deren entsprechende Serumcholesterinkonzentration 234 mg/dl betrug, deutlich geringer war (80):

Die gegensätzlichen Entwicklungen in beiden Ländern setzen sich offensichtlich fort. In der BRD gibt es weiterhin einen Anstieg der Mortalität an koronarer Herzkrankheit bis ins Jahr 1979, nachdem im Jahre 1978 eine vorübergehende Senkung eingetreten war (135). Es sind jedoch - z.B. in Wiesloch und Ebersbach - Bemühungen im Gange, modellhaft im Sinne "kommunaler Prävention" in der Bevölkerung eine größere Sensibilität für die durch eigenes Verhalten beeinflussbaren Risikofaktoren und deren Vermeidung zu erzeugen, letztlich mit der Absicht, auch in der BRD eine Weg zu finden, um die günstige epidemiologische Entwicklung der USA aus den vergangenen Jahrzehnten nachzuvollziehen (120). Auch auf der Seite der labormäßigen Erforschung der Atherosklerose findet eine erhebliche Zunahme der Bemühungen statt. Während noch 1948 nicht mehr als Serumcholesterin, Serumtriglyzeride, Serumphospholipide sowie die Unterteilung in Alpha- und Beta-Lipoproteine als meßbare Parameter für den Fettstoffwechsel zur Verfügung standen, haben sich bis heute eine Vielzahl von Subfraktionen, eine breite Differenzierung in Lipoproteine und Apo-Proteine eröffnet, deren Wirkungen und Wechselwirkungen zunehmend verstanden werden. Von den meisten der Apoproteine sind bereits die Aminosäuresequenzen bekannt (149).

1.2. EINFLUSSFAKTOREN DER ATHEROSKLEROSE

1.2.1. Theorien der Atherogenese

Beobachtungen, wie die, daß glatte Muskulatur, z.B. der Arterienintima, unter Einwirkung von aus aggregierten Thrombocyten freigesetzten Faktoren oder in Anwesenheit von erhöhter Synthese von Proteoglykanen, Kollagen und elastischen Fasern neigt, ohne dabei übrigens selbst einer intrazellulären Verfettung anheim zu fallen, da sie durch Feinregulation eines spezifischen LDL-Rezeptors vor Cholesterinüberflutung geschützt ist (129, 149), oder daß Makrophagen befähigt sind, ganz erhebliche

Mengen von Lipoproteinen aufzunehmen und eine Cholesterinester-deposition und Bildung sogenannter Schaumzellen bewirken, haben zur Formulierung von verschiedenen Hypothesen zur Atherogenese geführt (61,133).

Lipidtheorie:

Vermehrter Transfer, verminderter Abtransport und Akkumulation von Lipiden des Blutes durch genetische oder Umweltfaktoren zu den pathologischen Veränderungen der Arterienwand (6).

Response to injury theory:

Schädigung des Arterienendothels führt zu Plättchenaggregation und durch Freisetzung von bisher noch nicht identifizierten Faktoren zur Proliferation von glatten Muskelzellen (128, 149).

Mesenchymale Theorie:

Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus usw. führen zu einem veränderten Stoffwechsel der Arterienwandzellen - analog den Veränderungen der Synovialzellen bei rheumatoider Arthritis - mit der Folge der typischen pathologischen Veränderungen der Atherosklerose (2).

Mutagene Theorie:

Einzelne Zellen der Arterienwand werden, evtl. nach Einwirkung von mutagenen Agentien, befähigt zur Proliferation im Sinne eines gutartigen Tumors (26). Neueste Erkenntnisse haben ergeben, daß die Infektion durch das Cytomegalievirus eine solche Einwirkung darstellt (109).

Prostacyclin-Theorie:

Prostacycline, die aus ungesättigten Fettsäuren der überwiegend in HDL vorkommenden Phospholipide gebildet werden, haben, wie Untersuchungen an Eskimos nahelegen, eine antiatherogene Schutzfunktion. Verminderte Anwesenheit dieser Substanzen entspricht einem erhöhten Risiko für Erkrankungen an Atherosklerose (35).

1.2.2. Laborparameter

Im folgenden sollen Laborparameter skizziert werden, die für diese Arbeit relevant sind.

1.2.2.1. Cholesterin:

Seine physiologische Funktion ist vor allem die eines Struktur-moleküls für die Synthese der Zellmembran, Gallensäuren und Steroidhormone. Cholesterin war lange Zeit als Risikoindikator für atherosklerotische Veränderungen im Mittelpunkt der Diskussion. Eine Reihe von Feststellungen sprachen hierfür. Es wurde für das Verhältnis von Serumcholesterin und Risiko der Koronarerkrankung eine lineare Beziehung nach Art einer Dosis-Wirkungs-Kurve beobachtet (31, 33, 51, 69). Das Serum-Cholesterin ist im Verlauf des Lebens keine konstante Größe. Mit zunehmendem Lebensalter nimmt die Serumkonzentration des Cholesterins zu (7, 12, 155). Es erscheint wichtig, daß die Zahl der Todesfälle durch koronare Herzkrankheit signifikant korreliert mit der mittleren täglichen Cholesterinzufuhr, wie eine vergleichende Untersuchung aus 24 Ländern zeigt (40, 92).

Eine große Anzahl von Studien bestätigt die direkte Beziehung von Serumcholesterin und angiographisch gesichertem Grad atherosklerotischer Veränderung der Koronargefäße (69, 87, 117, 118, 119, 145).

Dennoch ist die individuelle Vorhersagekraft des persönlichen Serumcholesterinwertes eines Patienten gering, da innerhalb einer untersuchten Population die Verteilung der Serumcholesterinkonzentrationen bei den Gesunden nahezu identisch mit der der an koronarer Herzkrankheit Erkrankten ist (90) (Abb. 1.2)

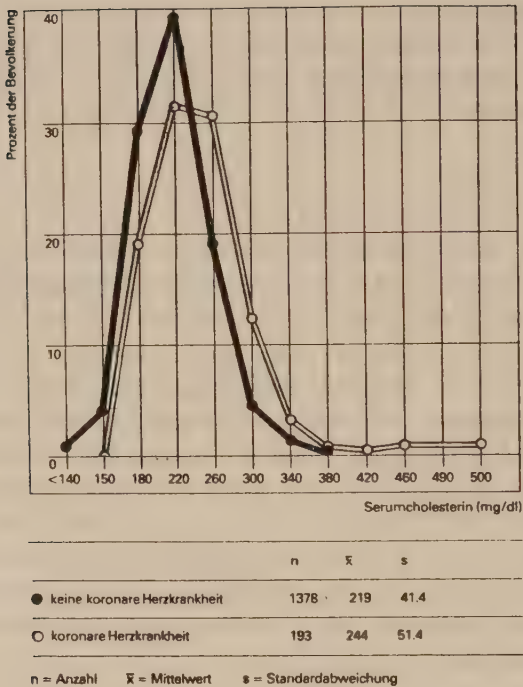


Abb. 1.2 Framingham Studie; Inzidenz der koronaren Herzkrankheit (16jähriger Beobachtungszeitraum) (6)

Ätiologische Faktoren der Hypercholesterinämie sind familiäre Hypercholesterinämie, z.B. bei Hypothyreoidismus, biliärer Zirrhose etc., umweltbedingte Faktoren wie Ernährung und Bewegungsmangel. Es ist möglich, die Serumcholesterinkonzentration durch sorgfältige Restriktion der Fette auf weniger als 35 % der zugeführten Kalorien und eine ausgewogene Kombination von gesättigten und ein- und mehrfach ungesättigten Fettsäuren zu senken (1). Exzessive Serumcholesterinkonzentrationen, wie sie bei der homozygoten Form der Hyperlipoproteinämie vom Typ II A vorkommen, lassen sich mittels Ultrafiltration in der Plasmapherese senken, wie dies von der Fettstoff-Ambulanz in Zusammenarbeit mit der nephrologischen Abteilung des Klinikum

Charlottenburg der Freien Universität Berlin durchgeführt wird. Auch Cholestyramin - Ionenaustauschharz, das dem enterohepatischen Kreislauf Gallensäuren entzieht und wegen der so stimulierten Gallensäureneusynthese den Gesamt-Cholesterinpool und das Serumcholesterin senkt, kommt zu diesem Zweck zur Anwendung. Durch derartige Maßnahmen können Fetteinlagerungen in der Haut zum verschwinden gebracht werden und es konnte sogar gezeigt werden, daß atherosklerotische Plaques der Koronararterien, die angiographisch gesichert waren, sich zurückbildeten (32). Dies konnte am Beispiel eines Kindes gezeigt werden, das wegen einer familiären Hypercholesterinämie mit Serum-Cholesterinwerten von 800 mg/dl einen portocavalen Shunt erhalten hatte und danach in angiographischen Kontrollen deutliche Rückbildungen der koronaren Sklerose sowie Rückbildung der Xanthome zeigte, während gleichzeitig die Werte auf weniger als 400 mg/dl gefallen waren (146,147). Dem gesicherten Wissen, daß hohe Serumcholesterinkonzentrationen mit einem Risiko, an Atherosklerose zu erkranken, einhergehen, stehen Beobachtungen gegenüber, die darauf hinweisen, daß auch erniedrigte Cholesterinkonzentrationen mit einem erhöhten Gesundheitsrisiko verbunden sein könnten, nämlich einem vermehrten Auftreten von Karzinomen vor allem des Dickdarms (53, 74). Andere Autoren bemerken hierzu jedoch, daß der fragliche niedrige Serumcholesterinspiegel bereits sekundäre Folge der primär vorhandenen Krebserkrankungen sein könnte (79).

1.2.2.2. Triglyceride:

Neben dem Cholesterin wird auch den Triglyceriden eine Funktion in der Atherogenese zugeschrieben. Ihre physiologische Funktion liegt vor allem in der Bereitstellung der Energiereserve (91). Postprandiale Triglyceridanstiege im Serum um etwa 50 % nach 3 Stunden werden beobachtet (110). Mit zunehmendem Lebensalter steigen die durchschnittlichen Serumkonzentrationen der Triglyceride (7, 12, 155).

Die pathophysiologische Bedeutung einer isolierten Erhöhung der Triglyceride ist unklar; Studien (Stockholm, Tromsø, Basel, Framingham, Goeteborg, Evans-County) kommen zu unterschiedlichen Bewertungen, wohl als Ausdruck der Tatsache, daß Triglyceride im Serum an verschiedene Lipoproteine für die Atherogenese unterschiedlicher Bedeutung (Chylomikronen, VLDL) gebunden sind (36, 37, 67, 69, 70, 78, 80, 82, 114, 125, 160). In Anwesenheit von erhöhten Cholesterinwerten stellen erhöhte Triglyceridwerte ein zusätzliches Risiko, an koronarer Herzkrankheit zu erkranken, dar (143). Patienten mit erhöhten Triglyceridwerten und gleichzeitiger Verminderung der HDL haben, wie aus der Framingham-Studie hervorgeht, in besonders hohem Maße mit dem Auftreten eines Herzinfarktes zu rechnen (66, 89). Ursachen einer sekundären Erhöhung der Triglyceride im Serum können u.a. sein: Diabetes mellitus, Hypothyreoidismus, Adipositas, Schwangerschaft, Einnahme von Kontrazeptiva, Therapie mit Kortikosteroiden, Diuretika, Beta-Blockern sowie Alkoholabusus (80).

1.2.2.3. Phospholipide:

Für diese Substanzgruppe bestehen geringe klinisch diagnostische Erfahrungen im Zusammenhang mit Atherosklerose, da ihre Analytik relativ laboraufwendig ist (6). Ihre physiologische Funktion haben sie als Element der Biomembran, sie werden jedoch auch als Einlagerung in atherosklerotischen Plaques gefunden (91). Durch ihre hydrophilen Anteile können sie als Emulgatoren wirken. Ein streng inverses Verhältnis von Leberendotheliallipase und HDL₂-Cholesterin, -Phospholipiden und -Proteingehalt weist auf einen Anteil dieses Enzyms beim HDL₂-Abbau hin (103). Im Nüchternserum von Gesunden finden sich Werte von 240 mg/dl ohne nennenswerte postprandiale Konzentrationsänderungen (110). Der Anteil der Phospholipide in Lipoproteinen nimmt mit deren Dichte zu (4 % in Chylomikronen, 30 % in HDL) (140). Sie können auch als Indikator für Atheroskleroseneigung gelten. Eine Studie zeigte eine

inverse Beziehung des Quotienten aus HDL-Phospholipiden und Gesamtcholesterin mit dem Grad der durch Andio-graphie gesicherten koronarsklerotischen Veränderungen. Für diese Größe wurde eine bessere Voraussagekraft als für die alleinige Betrachtung von HDL-Cholesterin gefunden (119).

Lipoproteine:

Lipoproteine sind Komplexe aus Lipiden - Cholesterin, Triglyceride, Phospholipide - und Proteinen; sie stellen die physiologische Transportform für Lipide im Blut dar. Die Lipoproteine lassen sich nach ihrer Dichte und dem daraus folgenden Sedimentationsverhalten in der Ultrazentrifuge einteilen.

1.2.2.4. Chylomikronen:

Sie haben unter den Lipoproteinen die geringste Dichte ($d < 0,95 \text{ g/ml}$). Sie werden in den Mukosazellen von Duodenum und Jejunum mit den dort resorbierten alimentären Fetten gebildet und gelangen über die Lymphe und den Ductus thoracicus ins Blut. Die bestehen zum größten Teil aus Triglyceriden und nur zu etwa 1 - 2 % aus Proteinen (A I, A II, A IV, B 48). Der Abbau im Blut findet innerhalb weniger Minuten statt. Unter Verminderung von Triglyceriden und relativer Anreicherung mit Cholesterinestern und Apo E entstehen als ein Abbauprodukt die sogenannten core remnants. Diese werden durch ihren Apo E-Anteil von einem Rezeptor der Hepatozyten erkannt und aufgenommen. Dort bewirken sie durch Hemmung der HMG-CoA-Reduktase eine Hemmung der endogenen Cholesterinsynthese. Außerdem enthalten die Chylomikronen Vorstufen der HDL-Synthese. Es wird angenommen, daß sich während der Lipolyse der Chylomikronen discoidale HDL bilden, die aus einer doppelschichtigen Lipidmembran in Verbindung mit Apo A-I bestehen und zusammen mit den Oberflächenremnants, einem weiteren Abbauprodukt der Chylomikronen unter Einwirkung der Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase (LCAT) zu den sphärischen HDL-Partikeln werden (6) (Abb. 1.3).

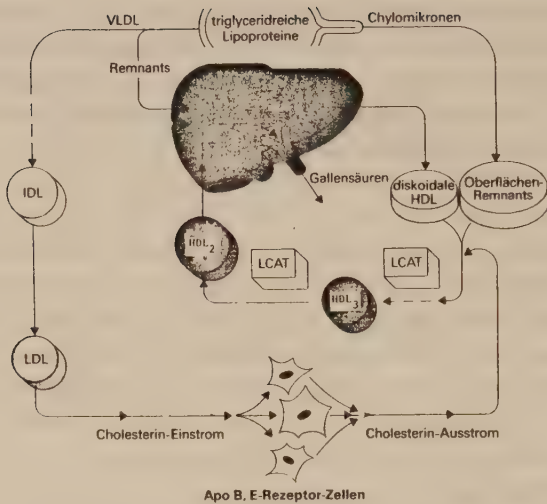


Abb. 1.3 Stoffwechsel von HDL Substraktionen (6)

1.2.2.5. VLDL:

Ihre Dichte liegt mit $d < 1,006$ g/ml über der der Chylomikronen. Wesentlicher Bestandteil sind mit 60 % die Triglyceride. Der Eiweißanteil von 5 - 10 % besteht zu etwa 1/3 aus Apo B, etwa der Hälfte aus Proteinen der Klasse Apo C und zu etwa 10 % aus Apo E. Die Synthese der VLDL findet in der Leber statt; ihre Aufgabe besteht im Transport der endogen synthetisierten Triglyceride. Der Abbau findet unter Einwirkung der durch Apo C-II aktivierten Lipoproteinlipase zur Zwischenstufe der IDL ($d = 1,006 - 1,019$ g/ml) und weiter zur LDL statt (6).

1.2.2.6. LDL:

LDL ($d = 1,006 - 1,019$ g/ml) entstammen dem Abbau der VLDL. Hauptanteil bildet das Cholesterin (5 - 10 %) sowie Cholesterin-ester (35 - 40 %, zusammen entspricht das etwa 65 - 70 % des

Gesamtcholesterins im Serum. Der Eiweißanteil beträgt 25 % und wird zum allergrößten Anteil von Apo B bestritten, das quantitativ aus den VLDL stammt. Apo A-I und A-II finden sich nur in Spuren, ebenso C, E und andere.

LDL werden - ermöglicht durch Wechselwirkung von Apo B mit spezifischen Rezeptoren der Zelloberfläche, die elektronenoptisch als sogenannte "coated pits" imponieren (34), von den peripheren Körperzellen, etwa Fibroblasten, Arterienintimazellen etc. - aufgenommen und intrazellulär durch lysosomale Aktivität abgebaut (6) (Abb. 1.4).

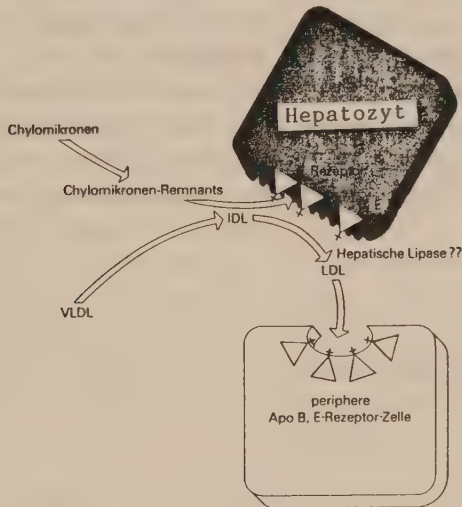


Abb. 1.4 Katabolismus der triglyceridreichen Lipoproteine (6)

Das hier gewonnene Cholesterin findet Verwendung in der Synthese der Zellmembranen. Aus der B-Rezeptorendichte, die bei bestimmten Zellen wie NNR, Corpus luteum und Fettgewebe sowie Leber besonders hoch ist, kann geschlossen werden, daß für die dort stattfindende Synthese etwa von Gluco-, Mineralo- oder Sexual-Steroidhormonen sowie Gallensäuren die Quelle des benötigten Cholesterins die LDL sind (6).

Mit zunehmendem Lebensalter steigen die Konzentrationen am LDL-Cholesterin (11).

Eine große Anzahl von Arbeiten zeigt, daß hohen LDL-Konzentrationen einen besseren Parameter zur Feststellung für erhöhtes koronares Risiko darstellen als Cholesterin (8, 38, 57, 66, 88, 90, 152, 162). Auch für die Beziehung von Koronarveränderungen, die angiographisch gesichert wurden, zu erhöhten LDL-Cholesterinkonzentrationen, finden sich vielfache Belege (93, 117, 118, 123, 145, 159). Die HLP Typ II, die mit massiv erhöhtem LDL-Cholesterin einhergeht, belegt eindrucksvoll die damit verbundene Neigung zur Atherosklerose (150). Personen mit familiärer Hypobetalipoproteinämie und somit geringen LDL-Cholesterinspiegeln (und hohen HDL-Cholesterinspiegeln) haben eine überdurchschnittliche Lebenserwartung (64). Personen mit Ausdauertraining haben geringeres LDL-Cholesterin als Untrainierte, wie eine Untersuchung an Langstreckenläufern zeigte (164). Vor allem für höhere Altersklassen scheint die Bestimmung von Apo-Proteinen - für LDL also B - ein besserer Diskriminator zur Unterscheidung der Gefährdung für koronare Herzkrankheit zu sein als die Bestimmung der Lipidanteile des Serums und der Lipoproteine (14, 98), andere Untersuchungen kommen zu entgegengesetzten Ergebnissen (159) bzw. kommen zu keinem eindeutigen Urteil (76, 126).

1.2.2.7. HDL:

HDL ($d = 1,063 - 1,21$ g/ml) enthalten je zur Hälfte Proteine und Lipide und hier wieder vorwiegend Phospholipide und Cholesterin. HDL sind, wie für diese Arbeit geschehen, weiter unterteilbar durch Trennung in der Ultrazentrifuge in HDL_2 und HDL_3 (6, 140). HDL_2 entstehen durch Zusammenschluß von HDL_3 und den aus dem Abbau der Chylomikronen stammenden Oberflächenremnants. Der Eiweißanteil der HDL besteht zum überaus größten Teil aus Apo A-I (Molekulargewicht 28.000), das 65 % des Proteins von HDL_2 und 62 % des Proteins in HDL_3 ausmacht.

Außerdem findet sich Apo A-II (Molekulargewicht 17.000) und in Spuren Apo B, -C, -D und -E.

Da Lp (a) sich dichtenmäßig wie HDL verhält, finden sich in Präparationen von HDL durch Ultrazentrifugation evtl. größere Anteile von Apo B, die dem Lp (a) zuzuschreiben sind. Diese "Verunreinigung" läßt sich durch Präparation der HDL mit Hilfe von Fällungen - wie für diese Arbeit geschehen - vermeiden (6). Die Synthese der HDL findet im Plasma im engen Zusammenhang mit der Lipolyse der Chylomikronen durch Lipoproteinlipase statt. Unter der Einwirkung der LCAT findet die Umwandlung discoidaler, freies Cholesterin enthaltender HDL-Partikel in sphärische statt (77). Das Apo A-I der HDL stammt, wie radioaktive Markierungsversuche gezeigt haben (131), aus den Chylomikronen. Die Herkunft von Apo A-II bleibt noch unklar. Möglicherweise werden die HDL₃ in Endothelzellen des Dünndarms synthetisiert, wie in-vitro-Versuche nahelegen (122). Der Ort des Abbaus ist die Leber, die den Gesamtpartikel metabolisiert.

1.2.2.8. HDL₂ / HDL₃ :

HDL₂ (d= 1,063 - 1,125 g/ml) weisen ein Lipid-Proteinverhältnis von 60:40 auf. Das Verhältnis Apo A-I:A-II (molares Verhältnis) beträgt 9. HDL₃ (d= 1,125 - 1,210 g/ml) hat ein Lipid-Proteinverhältnis von 45:55 % und ist daher infolge seines geringeren Lipidanteils schwerer. Das Verhältnis Apo A-I:A-II beträgt hier nur 2 (94).

Es wird vermutet, daß die HDL dem Transport des Cholesterins aus der peripheren Zelle in die Leber dient, wo der Katabolismus stattfindet (8, 77, 103, 113, 153, 154). Der Cholesterinpool nimmt mit niedrigem HDL zu ohne unmittelbare Auswirkung auf das Serumcholesterin (80). HDL hemmt die LDL-Aufnahme in die periphere Zelle (35, 149).

In den letzten Jahren ist eine große Zahl von Arbeiten veröffentlicht worden, die eine inverse Beziehung von HDL-Cholesterin und angiographisch gesichertem Grad der Koronarsklerose bzw.

dem Grad des koronaren Risikos finden (10, 38, 65, 66, 68, 92, 99, 113, 117, 119, 123, 145, 152, 153). Einige Arbeiten finden eine besonders deutliche Beziehung zwischen dem koronaren Risiko bzw. dem angiographisch demonstrierten Grad der Koronarklusion und dem Quotienten aus Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin (21, 52, 152). Andere Arbeiten finden eine besonders deutliche Beziehung zwischen der Abnahme des Grades der Koronarsklerose und dem Quotienten aus HDL₂-cholesterin und HDL₃-Cholesterin (111, 112). Ein hohes HDL₂-Cholesterin vermindert also das Risiko, an Atherosklerose zu erkranken. Durch Einbeziehung von HDL-Cholesterin in die Diagnostik soll sich eine deutliche Verbesserung der Vorhersage für das Risiko der Koronarsklerose ergeben (50, 77). Eine besonders ungünstige Kombination scheinen niedriges HDL-Cholesterin und hohe Triglyceride zu bilden (66). Im Grenzbereich einer Cholesterinkonzentration zwischen 240 und 300 mg/dl dient die Bestimmung des HDL-Cholesterins zur Unterscheidung von Hyperalphalipoproteinämien (niedriges Risiko) und Hyperbetalipoproteinämien (hohes Risiko) (77).

Eine Vermehrung von HDL-Cholesterin im Serum (Tab. 1.1) wird gefunden bei Ausdauertrainierten, Frauen, Abwesenheit von Übergewicht und Nikotinabusus, normalen Werten von Triglyceriden und Cholesterin im Serum, vorwiegende alimentäre Zuführung pflanzlicher Fette, hohen Oestrogenspiegeln (Frauen vor der Menopause), Einwirkung von Pestiziden, Hydantoin-Derivaten und Vitamin E. Auch Alkoholgenuß erhöht den HDL-Cholesterinspiegel und verringert das koronare Risiko (83), kann aber sicher aus guten Gründen nicht zur Prophylaxe der koronaren Herzkrankheit empfohlen werden. Faktoren, die eine Verringerung des HDL-Cholesterins, also des sogenannten "antiatherogenen Faktors" bewirken, sind: hohe Androgenspiegel bzw. männliches Geschlecht, Übergewichtigkeit, erhöhte Triglyceridwerte oder Hyperlipoproteinämien, Diabetes mellitus, alimentäre Zuführung vorwiegend tierischer Fette, Nikotinabusus (19, 47, 77, 80, 85, 99, 161, 164). Neben hohen HDL-Werten scheint vor allem deren Umsatz/Fluß als Ausdruck eines starken Cholesterintransports von der peripheren

Zelle zum Abbau in der Leber von Bedeutung zu sein (99). Die Sturkturproteine der HDL sind, wie oben erwähnt, Apo A-I, das Kofaktor der LCAT ist und offensichtlich am Cholesterintransport aus Zellmembran beteiligt ist, und Apo A-II, das ausschließlich in HDL₂ und HDL₃ vorkommt und Phospholipid-bindende Eigenschaften hat (6). Apo A-II-Erhöhung ist bei Infarktüberlebenden gegenüber Kontrollpersonen ein besonders gutes Unterscheidungsmerkmal (54). Apo A-I steigt unter Einfluß von Oestrogenen und fällt bei Übergewichtigkeit. Unter Reduktionsdiät findet sich ein Anstieg von Apo A-I (13).

HDL-steigernde Faktoren

HDL-senkende Faktoren

Ausdauertraining	Bewegungsmangel
weibl. Geschlecht	männl. Geschlecht
Ideal-, Normalgewicht	Übergewichtigkeit
Nikotinabusus fehlt	Nikotinabusus
fehlende Hyperlipoproteinämie	Hyperlipoproteinämie
hoher Anteil pflanzlicher Fette im Fettanteil der Ernährung	hoher Anteil tierischer Fette im Fettanteil der ernährung
Pestizide	
Hydantoin-Derivate	
Vitamin E	
Alkohol-Genuß	

Tab. 1.1 Einflußfaktoren von HDL-Cholesterin

1.2.2.9. Lp (a):

Dieses Molekül ist ein eigenständiges Lipoprotein, das nicht als Vorstufe oder Abbauprodukt anderer Lipoproteine angesehen wird und eine genetisch fixierte, intraindividuell sehr

invariate, interindividuell jedoch sehr starke Konzentrations-schwankung zeigt. Es findet sich in der Literatur auch unter der Bezeichnung "sinking prä- β ", da es in der Lipoprotein-elektrophorese mit der prä- β -Bande wandert, jedoch von hoher Dichte ist. Der Proteinanteil besteht zum großen Teil aus Apo B und enthält daneben das (a)-Antigen. Der Apo B-Anteil von Lp (a) kann gegebenenfalls einen erheblichen Beitrag zum Gesamt-Apo B im Serum ausmachen (2, 97). Wegen des hohen Apo B-Gehaltes wird Lp (a) bei der HDL-Präparation mit Polyanionen weggefällt, findet sich also nur in der Ultrazentrifugenpräparation der HDL (96, 99). Die Lipidzusammensetzung ist nahezu identisch mit derjenigen der LDL (99). Ein immunhistochemischer Nachweis von Lp (a) in Arterienintima ist gelungen (102). Bei Lebererkrankungen findet sich eine starke Abnahme von Lp (a) (96). In-vitro-Untersuchungen an menschlichen Fibroblasten weisen darauf hin, daß Lp (a) zu den LDL-Rezeptoren eine hohe Affinität besitzt und wie LDL abgebaut wird (73).

Patienten mit manifester koronarer Herzkrankheit oder mit Hyperlipidämien zeigen zu einem größeren Teil erhöhte Spiegel von Lp (a) als Kontrollpersonen. Bei Werten von mehr als 50 mg/dl war ein 2,3-fach erhöhtes Risiko nachzuweisen, bei Werten von mehr als 30 mg/dl war ein 1,75-fach erhöhtes Risiko nachzuweisen (59, 98, 99). Es findet sich keine nennenswerte Korrelation mit anderen bekannten Risikofaktoren. Lp (a) scheint ein unabhängiger Risikofaktor zu sein (96, 100). Es findet sich eine schwache Korrelation von Lp (a) und dem angiographisch demonstrierten Grad der Atherosklerose der Koronargefäße (107).

1.2.3. Risikofaktoren

Es besteht ein erhöhtes Risiko für die Erkrankung an Koronarsklerose bei Anwesenheit von Risikofaktoren erster Ordnung wie Hypercholesterinämie (mehr als 250 mg/dl) vergesellschaftet mit erhöhtem LDL-Cholesterin, Hypertriglyceridämie (mehr als 200 mg/dl), erhöhtes LDL-Cholesterin (mehr als 190 mg/dl),

Nikotinabusus, Hypertonie (Werte über 160/95 mmHg). Jeder dieser Risikofaktoren für sich kann eine klinische Komplikation der Atherosklerose bedingen. Risikofaktoren zweiter Ordnung wie Harnsäureerhöhung ($> 6,0$ mg/dl), Diabetes mellitus (nüchtern-Glucose > 130 mg/dl), Übergewicht (Broca-Ind. > 110), Bewegungsmangel sind nur in Gemeinschaft mit anderen Risikofaktoren von Bedeutung für das Entstehen von Komplikationen der koronaren Herzkrankheit (6, 24, 51, 80, 139, 149). Risikofaktoren haben in Kombination kumulative Wirkung: die Inzidenz der Erkrankung an koronarer Herzkrankheit steigt mit Zunahme der vorhandenen Risikofaktoren an, ebenso wie der angiographisch gesicherte Grad der Koronarsklerose (71, 90). In der Häufigkeit der Risikofaktoren finden sich zuallererst der Nikotinabusus, gefolgt von Übergewicht, Hypertonie, vermindertem HDL-Cholesterin und Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie. Die Häufigkeit der anderen Risikofaktoren ist von nachgeordneter Bedeutung. Es findet sich eine deutliche gegenseitige Bedingtheit der Risikofaktoren, d.h. durch das Bestehen des einen findet sich das gehäufte Entstehen eines anderen Risikofaktors (6, 7, 12, 67). Die Bedeutung von psychischem Streß für die Entstehung der Atherosklerose der Herzkranzgefäße ist noch nicht endgültig geklärt (77).

1.2.4. Rehabilitation

Neben der Therapie des Herzinfarktes wurde die stationäre und die ambulante Rehabilitation der Infarktpatienten eingeführt, deren Ziel es ist, die Leistung des Herzens insgesamt zu verbessern. Aufgaben und Ziele der Rehabilitation sind: Beurteilung von körperlicher und allgemein beruflicher Leistungsfähigkeit des Patienten nach dem Herzinfarkt, medikamentöse Einstellung von Rhythmusstörungen, Herzinsuffizienz usw., dosiertes körperliches Training, Anleitung zur Einhaltung sinnvoller Diät und Gewichtsregulation, psychotherapeutische Hilfe zum Leben unter den veränderten Bedingungen nach einem Herzinfarkt, sozialmedizinische

Hilfe bei der Wiedereingliederung in den Arbeitsprozeß bzw. Fragen der Berentung usw..

Als Ergänzung der unmittelbaren stationären Rehabilitationsbehandlung empfiehlt sich die eigenständige Fortsetzung mit anderen Post-Infarkt-Patienten in Infarktgruppen am Wohnort (19, 46).

1.3. FRAGESTELLUNG

Wir hatten die Gelegenheit, bei Post-Myokardinfarkt-Patienten, die in stationären Frührehabilitations-Behandlung in der Wannsee-Klinik der BfA in Berlin gewesen waren, eine Nachuntersuchung durchzuführen. Bei dieser Nachuntersuchung, die im Mittel 17,6 Monate nach Rehabilitationsende stattfand, kam es darauf an, herauszufinden, ob durch diese Kurmaßnahmen der allgemeinen Gesundheitsstatus derart gebessert werden konnte, daß eine Eingliederung in den Arbeitsprozeß möglich war. Wesentlicher Aspekt der Arbeit war ferner die Fragestellung, ob bei Kurantritt noch nachweisbare Risikofaktoren durch die Kur selbst gebessert und auch in dem anschließenden Zeitraum bis zur Nachuntersuchung gebessert geblieben waren. Hierdurch sollte herausgefunden werden, welche Bedeutung des eingangs geschilderten Risikofaktoren erster und zweiter Ordnung in der Pathogenese der koronaren Herzkrankheit zukommt, insbesondere in welcher Häufigkeit diese Risikofaktoren in den ersten Monaten nach Infarkt vorkommen und ob sie in der Folgezeit günstig beeinflußt werden oder ob sie wieder zunehmend manifest werden.

Ferner wurde in dieser Studie zu der Frage Stellung genommen, ob Beziehungen zwischen dem Grad der Koronarsklerose, wie er durch angiographische Darstellung der Gefäße ermittelt wurde und den Lipiden und Lipoproteinen des Blutes gestehen. Hier wurden nicht nur die Konzentrationen des Cholesterins und der Triglyceride berücksichtigt, sondern auch die Phospholipide, die Apoproteine Apo HDL, -A-I, -A-II, das atherogene Apo B sowie

Lp (a) gemessen. Ferner wurden nach Subfraktionierung des Serums in der Ultrazentrifuge die Lipidzusammensetzungen der HDL und weiter unterteilt der HDL₂ und HDL₃ bestimmt. Es wurde untersucht, ob sich Lipoprotein- und Lipidzusammensetzung von Patienten mit gesichertem Infarkt und gesicherter Koronarsklerose unterscheidet von Personen, bei denen klinisch kein Herzinfarkt bestand. Dieses Kontrollkollektiv glich in Alter und Geschlecht den Patienten und bestand aus Mitarbeitern der Berliner Verkehrsbetriebe (BVG), die alle freiwillig an dieser Untersuchung teilgenommen hatten.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. UNTERSUCHUNGS-KOLLEKTIVE

Von November 1981 bis April 1982 wurden 92 Patienten (81 Männer und 11 Frauen) untersucht, die sich im Anschluß an einen Herzinfarkt in der Wannseeklinik der Bundesversicherungsanstalt für Angestellte (BfA) zur stationären Rehabilitation aufgehalten hatten. Die Nachuntersuchung fand im Mittel 17,6 Monate nach Ende dieses stationären Aufenthaltes und 20,3 Monate nach Infarkt statt. Alle Patienten waren post infarctum einer Coronarangiographie unterzogen worden. Die Rehabilitationsbehandlung nahm im Mittel 30 Tage in Anspruch. Sie bestand in körperlicher Wiederherstellung mittels Ausdauertraining bei 75 % der belastungsergometrisch festgestellten Leistungsgrenze, Flexibilität- und Geschicklichkeitsübungen. Die weitere Rehabilitation umfasste ein sog. "Gesundheitstraining" zur Steigerung des Kenntnis- und Bewußtseinsstandes der Patienten über ihre Krankheit. Hier wurden durch das persönliche Gespräch von Patient und Arzt bzw. Psychologe Informationen über Risikofaktoren und Diät und Instruktionen zum "Abnehmtraining" vermittelt. Schließlich wurden Hilfen bei der beruflichen Wiedereingliederung gegeben.

Die Kontrollgruppe setzte sich aus 94 Personen (79 Männer und 15 Frauen) zusammen, die zum Zweck von betriebsärztlichen Untersuchungen Probanden beim Betriebsarzt der Berliner Verkehrsbetriebe (BVG) waren. Es wurden nur solche Personen in die Kontrollgruppe aufgenommen, die klinisch und anamnestisch keinen Anhalt für koronare Herzkrankheit boten. Außerdem befanden sich in der Kontrollgruppe 4 Patienten der Inneren Abteilung des Krankenhauses Berlin-Moabit von Prof. Schüren, die vor Klappenersatzoperationen einer Coronarangiographie unterzogen worden waren und ebenfalls klinisch und anamnestisch und hier auch angiographisch keinen Anhalt für koronare Herzkrankheit zeigten. Die Kontrollpersonen wurden im selben Zeitraum wie die Patienten untersucht.

Kontrollpersonen und Patienten zeigten annähernd identische Alters- und Geschlechtsverteilung. Von der Auswertung der Studie wurden solche Personen ausgeschlossen, die unter der Therapie mit lipidsenkenden Medikamenten standen oder - wegen der Gültigkeit der Friedewald-Formel - eine Serumtriglyceridkonzentration von mehr als 400 mg/dl aufwiesen. Aus Gründen der verbesserten Aussagekraft wurden - wie weiter unten bei 3.1.1. im einzelnen ausgeführt - in der Auswertung nur Personen männlichen Geschlechts berücksichtigt.

2.2. LABOR

2.2.1. Blutentnahme

Allen Probanden wurde Venenblut durch Punktion einer Vene der oberen Extremität entnommen. Die Blutentnahme fand in allen Fällen morgens zwischen 8.00 und 9.30 Uhr statt. Alle Probanden waren aufgefordert worden, mindestens 10 Stunden vor der Blutentnahme die Aufnahme von Speisen und Getränken zu unterlassen. Die Zeit zwischen Blutentnahme und Aufarbeitung des Blutes im Labor überschritt in keinem Fall 3 Stunden.

Gewinnung des Serums durch Abzentrifugieren der zellulären Bestandteile des Blutes in der Laborzentrifuge bei 3.000 RPM (1.000 g) für 10 Minuten.

2.2.2. Fällung von LDL, VLDL und Chylomikronen

Anschließend Fällung von LDL, VLDL und Chylomikronen durch Zusatz einer Lösung von 2 % Dextransulfat/2 MgCl_2 . Jeweils 4 ml Serum wurden 0,4 ml der Fällungslösung zugefügt. Die Ausfällung erfordert 20-minütiges Stehenlassen im Eisbad. Anschließend Abzentrifugieren des Sedimentes in der Laborzentrifuge bei 3.000 RPM (1.000 g) für 20 Minuten. Der Überstand enthält die HDL-Fraktion (95).

2.2.3. Separation von HDL₂ und HDL₃ in der Ultrazentrifuge

Zur Anwendung kamen entweder die Ultrazentrifuge Christ Omega 70.000 mit Rotor W40/79 AL bei 38.000 RPM oder die Ultrazentrifuge Heräus mit Rotor HF 34 T 13 bei 32.000 RPM, in beiden Fällen entsprechend 105.000 g, bei einer Temperatur von 15° C für mindestens 18 Stunden in einer NaCl/KBr-Lösung der Dichte 1,125 (5,5 % NaCl, 12,8 % KBr). 2 ml des, wie oben beschrieben durch Fällung von den leichten Lipoproteinanteilen befreiten Serums wurden zunächst durch Hinzufügen von 1,075 ml einer NaCl/KBr-Lösung der Dichte 1,346 (15,3 % NaCl, 35,4 % KBr) auf die Dichte 1,125 eingestellt. Dann wurden weitere 3,175 ml der NaCl/KBr-Lösung der Dichte 1,125 hinzugefügt, so daß insgesamt ein Volumen von 6,25 ml entstand. Trennung von HDL₂ und HDL₃ nach Ablauf der Ultrazentrifugation durch sofortiges Abpipettieren der oberen Schicht mit geringer Dichte, die die HDL₂-Fraktion enthielt (10).

2.2.4. Bestimmung der Cholesterinkonzentration

Bestimmung der Cholesterinkonzentration aus dem Gesamtserum, dem Serum nach Abtrennung der leichten Lipoproteinanteile (HDL) und den durch Ultrazentrifugation, wie oben beschrieben, gewonnenen Fraktionen (HDL₂ und HDL₃) enzymatisch mit Hilfe der CHOD-PAP-Methode. Verwendung fand der "Monotest Cholesterin" der Firma Boehringer (130, 136, 156). Ein erhöhtes Risiko besteht bei Werten von mehr als 220 mg/dl im Gesamtserum und mehr als 190 mg/dl in der LDL-Fraktion. Die Errechnung erfolgt hier nach der Friedewald Formel als

$$\text{LDL-Chol.} = \text{Gesamt.Chol.} - \text{HDL.Chol.} - (0,2 \cdot \text{Triglyc.}).$$

Zur Qualitätskontrolle wurde jeweils ein Kontrollserum mit dem Sollwert von 104 mg/dl mitgeführt, für das als Mittelwert $\bar{x} = 101,2$ mg/dl, Standardabweichung $s = 3,02$ und ein Variationskoeffizient $\text{VK} = 2,98$ % gefunden wurden.

2.2.5. Bestimmung der Phospholipide

Die Bestimmung der Phospholipide aus den obengenannten Fraktionen durch die Molybdat-Vanadat-Reaktion des nach Veraschung/Oxydation der mit Trichloressigsäure gefällten Phospholipide daraus freigesetzten anorganischen Phosphats. Der Normalbereich beträgt 150 - 250 mg/dl. Das mitgeführte Kontrollserum mit Sollwert 137,0 mg/dl ergab im Mittel $\bar{x} = 138,9$ mg/dl, $s = 4,8$, VK = 3,49 %. Es wurde die Testkombination "Phosphor, Phospholipide" der Firma Boehringer verwendet (165, 166).

2.2.6. Bestimmung der Triglyceridkonzentration

Die Bestimmung der Triglyceridkonzentration aus den oben beschriebenen Fraktionen enzymatisch im gekoppelten optischen Test durch Bestimmung des Glycerins nach enzymatischer Abspaltung der Fettsäuren. Es wurde die Testkombination "Triglyceride vollenzymatisch" der Firma Boehringer verwendet. Zur Messung der sehr niedrigen Triglyceridkonzentration, wie sie in den Fraktionen HDL₂ und HDL₃ auftreten, war es erforderlich, die Empfindlichkeit des Testes heraufzusetzen durch Einsetzen eines Probevolumens von bis zu 200 µl. Die Linearität des Testes auch unter diesen Bedingungen wurde überprüft durch Messung von Verdünnungsreihen (29, 48, 136). Werte oberhalb 160 mg/dl haben als erhöhtes Risiko zu gelten. Das mitgeführte Kontrollserum mit Sollwert 144 mg/dl ergab im Mittel $\bar{x} = 139,9$ mg/dl, $s = 5,6$, VK = 3,99 %.

2.2.7. Bestimmung von Apo HDL und Apo B

Die Apo-Proteine HDL und B wurden aus dem Gesamtserum bestimmt. Die Messung von Apo HDL schließt die Erfassung von Apo A-I und Apo A-II ein, beträgt jedoch mehr als die Summe dieser beiden Hauptproteine der HDL, da noch andere Proteinanteile wie -B, -C, -D und -E erfaßt werden (9, 93, 124, 126).

Die Untersuchung erfolgte durch Messung der Trübungszunahmerate bei Komplexbildung der fraglichen Apo-Lipoproteine mit dem homologen Antikörper im Lasernephelometer. Das Gerät "KS Analyzer II" der Firma Beckman kam zur Anwendung (127).

Der Normalbereich für Apo HDL beträgt 150 - 300 mg/dl. Das mitgeführte Kontrollserum ergab einen Mittelwert $\bar{x}$ = 98,0 mg/dl und s = 4,0, VK = 4,08 %. Für Apo B beträgt der Normalbereich 43 - 135 mg/dl. Der Mittelwert der mitgeführten Kontrolle betrug $\bar{x}$ = 34,9 mg/dl mit s = 1,52 und VK = 4,36 %.

2.2.8. Bestimmung von Apo A-I und Apo A-II

Die Messung der Konzentration der Lipoproteine A-I und A-II erfolgte mit Hilfe der radialen Immundiffusion aus dem Gesamtserum. Er wurden zu diesem Zweck Agarplatten zur radialen Immundiffusion der Firma Immuno/Heidelberg verwendet.

Für Apo A-I beträgt der Normalbereich 60 - 122 mg/dl. Das mitgeführte Kontrollserum mit Sollwert 93,1 mg/dl ergab im Mittel $\bar{x}$ = 90,4 mg/dl, s = 6,2, VK = 6,86 %. Der Normalbereich für Apo A-II beträgt 17 - 48 mg/dl. Das Kontrollserum mit Sollwert 22,3 mg/dl ergab $\bar{x}$ = 23,1 mg/dl, s = 1,9, VK = 8,2 %.

2.2.9. Bestimmung von Lp (a)

Die Bestimmung von Lipoprotein (a) geschah durch Anwendung der sogenannten Rocket-Methode nach Laurell. Lipoprotein (a) wurde ebenfalls im Gesamtserum bestimmt. 4 μ l Serumprobe wurden in das Stanzloch einer Agarplatte eingesetzt, die 1 % Agar und 2 % Dextran sowie 40 μ l bzw. 80 μ l eines monospezifischen Antiserums gegen Lp (a) enthielt. Dieses Antiserum zeigt keine Kreuzreaktion mit Apo-Lipoprotein HDL, B, C oder anderen bekannten Apo-Lipoproteinen. Es wurde freundlicherweise von Herrn Prof. Kostner, Graz, zur Verfügung gestellt. Nach Anlegen einer Spannung von 0.25 V/cm Gellänge wurde eine Elektrophorese für 12 Stunden

durchgeführt. Der Elektrophoresenlaufpuffer enthielt 10,25 g Tris (Tris-Hydroxymethyl) Aminomethan, 0,65 g EDTA 2,8 g Borsäure ad 1.000 ml. Der pH betrug 8,3. Nach Abschluß der Elektrophorese wurden die Agarplatten durch Pressung und Warmbelüftung getrocknet und anschließend in einer 0,67 %-igen Coomassie-Brillant blue R-250 (Serva-blau-R)-Lösung gefärbt für etwa 10 Minuten. Entfärbung in einer Lösung von Äthanol/ H_2O /Eisessig im Verhältnis 5:4:1 für 30 Minuten (97, 158). Für Werte oberhalb 30 mg/dl besteht ein erhöhtes Risiko. Das Kontrollserum mit Sollwert 30,2 mg/dl ergab im Mittel $\bar{x}$ = 29,9 mg/dl, s = 2,3, VK = 7,7 %. Bei dieser Methode konnte ausreichende Genauigkeit nur durch Doppelbestimmungen erreicht werden.

2.2.10. Bestimmung des Blutzuckers

Die Serumkonzentration der Glucose wurde mit Hilfe der Hexokinase-methode ermittelt (58).

2.2.11. Bestimmung der Harnsäure

Die Bestimmung der Serum-Harnsäure erfolgte nach der Wolframat-methode (141).

Die Bestimmung von Glucose und Harnsäure wurden im Zentrallabor des Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin durchgeführt.

Gesamtserum HDL-Fraktion HDL₂-Fraktion HDL₃-Fraktion

Cholesterin	X	X	X	X
Triglyceride	X	X	X	X
Phospholipide	X	X	X	X
Apo HDL	X			
Apo A-I	X			
Apo A-II	X			
Apo B	X			
Lp (a)	X			
Glucose	X			
Harnsäure	X			

Tab. 2.1 Die Tabelle zeigt in der Übersicht, welche Untersuchungen in welchen Serumfraktion durchgeführt wurden.

2.3. CORONARANGIOGRAPHIE

Die Befunde der einzelnen Coronarangiographien, die an verschiedenen radiologischen Abteilungen Berlins durchgeführt worden waren, wurden gesichtet und wie folgt festgehalten. Das Coronararteriensystem wurde zum Zweck der Dokumentation der Angiographieergebnisse in 14 Segmente unterteilt: Hauptstamm der linken Koronararterie, proximaler, mittlerer und distaler Abschnitt des R. interventricularis anterior, des R. circumflexus aus der linken Koronararterie und der rechten Koronararterie sowie proximale und distale Abschnitte des R. marginalis sinister (aus dem R. circumflexus hervorgehend) und R. interventricularis posterior (aus der rechten Koronararterie hervorgehend) (Abb. 2.1).

Es wurden vier Modelle (Scores) benutzt, um den Grad der atherosklerotischen Veränderungen, wie sie in den Angiographien gefunden waren quantitativ zu erfassen. Diese Modelle dienen als indirekte Quantifizierung der Gesamtsumme der atherosklerotischen Stenosierungen im Koronararteriensystem.

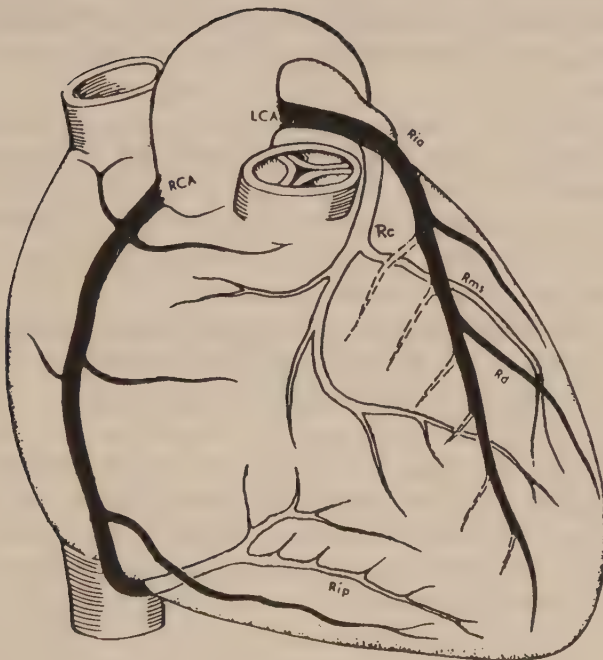


Abb. 2.1 Stenosen und Verschlüsse der proximalen, mittleren und distalen Abschnitte der rechten Herzkranzarterie (RCA) und des aus ihr hervorgehenden proximalen und distalen Ramus interventricularis posterior (Rip), sowie Veränderungen der linken Herzkranzarterie (LCA) mit den proximalen, mittleren und distalen Abschnitten ihrer beiden Äste Ramus interventricularis anterior (Ria) und Ramus circumflexus (Rc) und der proximalen und distalen Abschnitte des aus letzterem hervorgehenden Ramus marginalis (Rms) wurden in den Scores 1 - 4 festgehalten.

Das erste Modell - Score 1 - bestimmt die Anzahl der von atherosklerotischen Lumeneinengungen betroffenen Hauptgefäße, also der linken Koronararterie mit ihren beiden Ästen und der rechten Koronararterie. Jedem betroffenen Gefäß wird der Wert 1 zugeschrieben, sodaß insgesamt Werte zwischen 0 - 3 erreicht werden können.

Das zweite Modell - Score 2 - schreibt jedem der 14 oben erwähnten Gefäßsegmente einen Wert zu, der sich nach dem relativen Grad der Lumeneinengung richtet, die jeweils vorliegt: Stenosen zwischen 0 und 25 % erhalten den Wert 0, Stenosen zwischen 25 und 50 % erhalten den Wert 1, Stenosen zwischen 51 und 75 % erhalten den Wert 2 und Stenosen oberhalb 75 % erhalten den Wert 3. Der höchste auf dieser Basis denkbare Wert bei Lumeneinengung über allen Gefäßsegmenten von mehr als 75 % wäre als 42.

Das dritte Modell - Score 3 - verfährt wie das vorhergehende, jedoch werden den einzelnen Werten der verschiedenen Gefäßabschnitte noch gewichtende Faktoren zugeordnet, abhängig davon, wie weit distal die einzelne Stenose im Gefäßbaum gelegen ist: proximale Veränderungen werden mit 1 multipliziert, mittelweit gelegene werden mit 0.5 multipliziert und distal liegende werden mit 0,25 multipliziert. So würde also etwa eine 60 % betragende Stenose der distalen R. circumflexus in Score 2 den Wert 2 erhalten, wegen ihrer Lage jedoch in Score 3 mit 0.25 multipliziert nur den Wert 0,5 erhalten um so der Tatsache Rechnung zu tragen, daß distale Gefäßabschnitte nur ein kleines nachgeschaltetes Strombett versorgen und daher eine dort gelegene Lumeneinengung von geringerer Bedeutung ist.

Das vierte Modell schließlich - Score 4 - nimmt wie Score 3 lageabhängige Gewichtung für die einzelnen Stenosen vor, versucht jedoch, den pathophysiologischen Gegebenheiten noch gerechter zu werden indem hier Faktoren zugeordnet werden, die sich nach den bei Gesunden im Mittel gefundenen Lumenmaßen richten: Der linke Hauptstamm erhält den Faktor 1,0, der proximale Abschnitt

der rechten Koronararterie erhält den Faktor 0,9456, der proximale Abschnitt des R. interventricularis anterior erhält den Faktor 0,8421 etc.. So erhält die oben bereits als Beispiel herangezogene 60 % Stenose des distalen R. circumflexus, die hier mit dem Faktor 0,3746 gewichtet wird, also in Score 4 den Wert $2 \cdot 0,3746 = 0,7492$.

Die Koronarangiographiebewertung in diesen vier Modellen erfolgt in Anlehnung an Moore, Long et al. (107, 117).

2.4. RISIKOSCORE

Um auch das koronare Risiko, das durch das Vorhandensein der bekannten Risikofaktoren abschätzbar ist, quantitativ erfassen zu können, wurde durch Aufsummieren der einzelnen Risikofaktoren mit je einem Punkt für jeden einzelnen ein grobes Maß geschaffen. Es wurden die Risikofaktoren Hyperlipoproteinämie, Übergewicht, Rauchen, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Harnsäureerhöhung erfaßt, sodaß der Risikoscore maximal den Wert 6 bei Bestehen sämtlicher dieser Risiken bei einem Probanden annehmen kann.

2.5. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte unter Zuhilfenahme des Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) in der Version 8.3 an der "Zentraleinrichtung Datenverarbeitung" der Freien Universität Berlin. Da bei den gemessenen Parametern nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden konnte, wurden Medianwerte ermittelt und die ebenfalls errechneten arithmetischen Mittelwerte nur zum Literaturvergleich herangezogen. Signifikanzprüfungen wurden mit dem verteilungsfreien Wilcoxon-Test für den zeitlichen Verlauf der Rehabilitationsergebnisse der Patientengruppe und mit dem ebenfalls verteilungsfreien Mann-Whitney-Test für die Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen durchgeführt.

3. ERGEBNISSE

3.1. RESULTATE DER UNTERSUCHUNG DER PATIENTEN ZUM ZEITPUNKT DER REAHABILITATION (ANFANG UND ENDE) UND BEI NACHUNTERSUCHUNG (EINBESTELLUNG 1-2 JAHRE NACH REHABILITATIONSENTLASSUNG).

3.1.1. Allgemeine Beschreibung des Kollektivs

Es wurden insgesamt 92 Patienten, darunter 81 Männer und 11 Frauen, und 94 Kontrollpersonen, darunter 79 Männer und 15 Frauen, untersucht.

Um zu prüfen, ob Männer und Frauen zusammen als ein homogenes Kollektiv aufzufassen sind, wurden sämtliche untersuchten Personen in zwei Gruppen nach Geschlechtern getrennt zusammengefaßt ohne hierbei zu unterscheiden, ob es sich um Patienten oder Kontrollpersonen handelte. Es wurden auf diese Weise 160 Männer und nur 26 Frauen untersucht.

Vergleicht man für diese beiden Kollektive von sehr unterschiedlicher Größe die Ergebnisse für diejenigen Parameter, die im folgenden von Bedeutung für diese Arbeit sind, so finden sich bei Nebeneinanderstellung jeweils der Medianwerte erhebliche Unterschiede von hoher Signifikanz für Harnsäure im Serum (Männer: 5,95 mg/dl / Frauen: 5,2 mg/dl / $p < 0.001$), HDL-Cholesterin (43,5/52,2/ $p < 0,01$), HDL-Triglyceride (15,5/18,2/ $p < 0,05$), HDL-Phospholipide (128,2/141,5/ $p < 0,05$), HDL₂-Cholesterin (22,5/28,5/ $p < 0,05$), HDL₂-Triglyceride (7,6/9,8/ $p < 0,01$) HDL₂-Phospholipide (45,0/55,5/ $p < 0,1$), Apo A-I (98,5/128,5/ $p < 0,001$) und Apo A-II (35,7/42,5/ $p < 0,05$).

Hinzu kommt, daß die kleine Gruppe der Frauen sich in ihrer Altersstruktur gerade etwa zur Hälfte diesseits und zur Hälfte jenseits des Prä- bzw. Postmenopausealters befinden muß, das für Fettstoffwechselbelange eine Wende darstellt. In Anbetracht der gravierenden Unterschiede, die die Frauen gegenüber den männlichen Probanden hinsichtlich der im weiteren untersuchten Parameter zeigen, ihrer geringer Anzahl in der Studie und des

oben erwähnten Aspekts der Fettstoffwechselumstimmung zur Zeit der Menopause scheint es gerechtfertigt, sie von der Auswertung dieser Studie auszuschließen, um der damit gewonnen Klarheit für das untersuchte Restkollektiv von 81 Männern und 79 Kontrollpersonen Willen.

Da in den folgenden Seiten zunächst nur über die Patienten berichtet wird, erfolgt hier noch keine nähere Beschreibung des Kontrollkollektivs (Tab. 3.1).

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 51,5 Jahre $\pm$ 8,7 (Median 52,5).

	n	%
Ein Infarkt	75	92,6
Zwei Infarkte	4	4,9
Drei Infarkte	2	2,5
Re-Infarkt nach Rehabilitation	4	4,9
Peripher-arterielle Durchblutungsstörungen in der Vorgeschichte	5	6,2
Hypertonie in ver Vorgeschichte	26	32,0
BZ-Erhöhung in der Vorgeschichte	12	14,8
Harnsäureerhöhung in der Vorgeschichte	12	14,8
Lebererkrankung in der Vorgeschichte	7	8,6
Nierenerkrankung in der Vorgeschichte	1	1,2

Tab. 3.1 Anamnestische Angaben des Patientenkollektivs

75 Patienten (92,6 %) hatten einen Infarkt, 4 Patienten (4,9 %) hatten 2 Infarkte und 2 Patienten (2,5 %) hatten drei Infarkte. Vier Patienten (5 %) hatten nach der Rehabilitationsbehandlung einen Reinfarkt.

Die folgenden anamnestischen Angaben wurden von den Patienten bei Befragung anlässlich der Nachuntersuchung gemacht: 5 Personen (6,2 %) gaben an, periphere arterielle Durchblutungsstörungen in der Vorgeschichte gehabt zu haben. 26 Personen (32 %) berichteten über eine bereits bekannte arterielle Hypertonie, 12 Patienten (14,8 %) gaben an, bei ihnen seien bereits Blutzuckererhöhungen festgestellt worden, ebenfalls 12 Patienten (14,8 %) wußten von einer bei ihnen festgestellten Hyperurikämie in der Anamnese. Sieben Patienten (8,6 %) gaben an, in ihrer Vorgeschichte eine Lebererkrankung, 1 Patient (1,2 %), eine Nierenerkrankung gehabt zu haben.

69 Patienten (85 %) gaben an, vor ihrem Herzinfarkt geraucht zu haben, bei Nachuntersuchung rauchten nur noch 14 Patienten (17 %) durchschnittlich 11 Zigaretten pro Tag. Auch diese Gruppe gab an, nach dem Infarkt das Rauchen aufgegeben zu haben, und zwar im Schnitt 10 Monate lang.

Wie Tabelle 3.2 ausweist, hatten nahezu die Hälfte der Patienten 2 Risikofaktoren, nur 6 (7,4 %) hatten keinen und ebenfalls 6 (7,4 %) hatten die höchstgefundene Zahl, nämlich 4 Risikofaktoren.

Risikoscore	n	%
0	6	7,4
1	18	22,2
2	35	43,2
3	16	19,8
4	6	7,4
5	-	-
6	-	-

Tab. 3.2 Risikoscore - Patienten

Tabelle 3.3 zeigt für die Beobachtungszeitpunkte Rehabilitationsanfang, Rehabilitationsende, Nachuntersuchung, eine deutliche Zunahme der Medikamente, die den Patienten verordnet waren zur Therapie der koronaren Herzkrankheit bzw. der arteriellen Hypertonie. Die medikamentöse Therapie des Risikofaktors Harnsäureerhöhung nahm ebenfalls zu und auch die antidiabetische Therapie erfuhr einen Zuwachs.

Die Antikoagulantientherapie wurde im zeitlichen Verlauf schrittweise vermindert.

Medikation	Anfang	Reha	Ende	Reha	Nachuntersuchung	
	n	%	n	%	n	%
Nitro	38	46,9	40	49,4	47	58,0
Digitalis	42	51,8	26	32,1	30	37,0
β-Blocker	24	29,6	34	42,0	42	51,8
Reserpin	-	-	-	-	2	2,5
Dihydralazin	1	1,2		-	-	-
Antihypertonika	2	2,5	1	1,2	3	3,7
Sulfonylharnstoff	2	2,5	2	2,5	8	9,9
Insulin	1	1,2	-	-	-	-
Cumarin-Derivate	28	34,6	23	28,4	10	12,3
Salizylate	3	3,7	2	2,5	7	8,6
Diuretika	11	13,6	9	11,1	19	16,0
Spironolacton	-	-	2	2,5	1	1,2
Harnsäure-Senker	4	4,9	6	7,4	7	8,6
Thyreostatika	1	1,2	1	1,2	-	-
Lipid-Senker	2	2,5	1	1,2	-	-
Antiarrhythmika	6	7,4	12	14,8	13,0	16,0

Tab. 3.3 Medikation des Patienten-Kollektivs

3.1.2. Risikofaktoren erster Ordnung

3.1.2.1. Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin:

Abb. 3.1 zeigt, daß eine deutliche Verminderung des Gesamt-Cholesterins um 36 mg/dl und des LDL-Cholesterins um 31 mg/dl sowie eine Zunahme des HDL-Cholesterins um 7 mg/dl stattgefunden hat im Zeitraum zwischen Reha-Beginn und Nachuntersuchung. Für diese Werte ergab sich im Wilcoxon-Test ein Signifikanzniveau von $p < 0,001$. Darstellung in allen Abbildungen als Median und Streuung 10. bis 90. Perzentile.

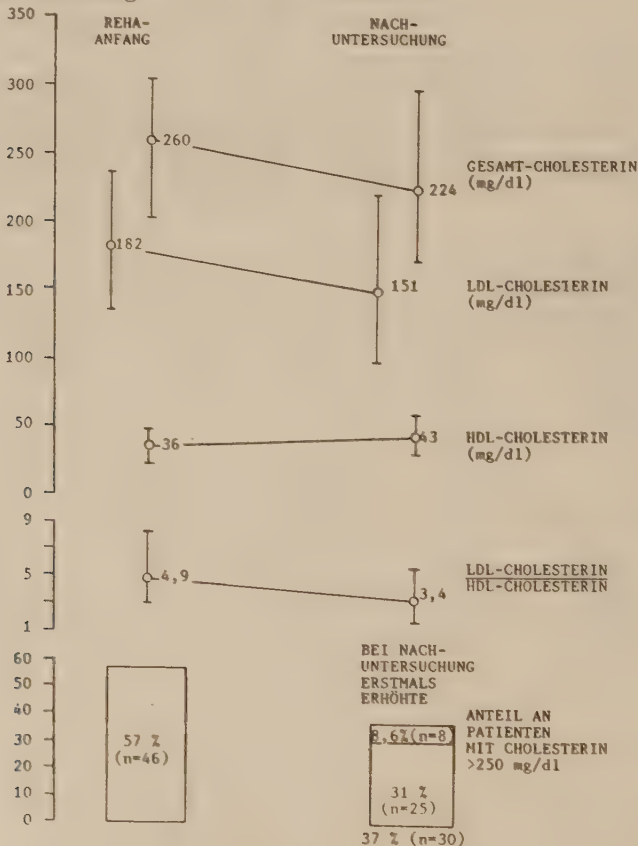


Abb. 3.1 Cholesterin - alle Patienten (n = 81)

Ebenso ergab sich eine Abnahme desjenigen Anteils an Patienten, die über dem Schwellenwert von 250 mg/dl lagen, von 46 Personen (57 %) zu Reha-Beginn um 16 Personen (20 %) auf 30 Personen (37 %) bei Nachuntersuchung. Nur 5 Personen (6 %) hatten diesen Schwellenwert bei Nachuntersuchung erstmalig überschritten, während sie im Zeitraum der Rehabilitation darunter gelegen hatten.

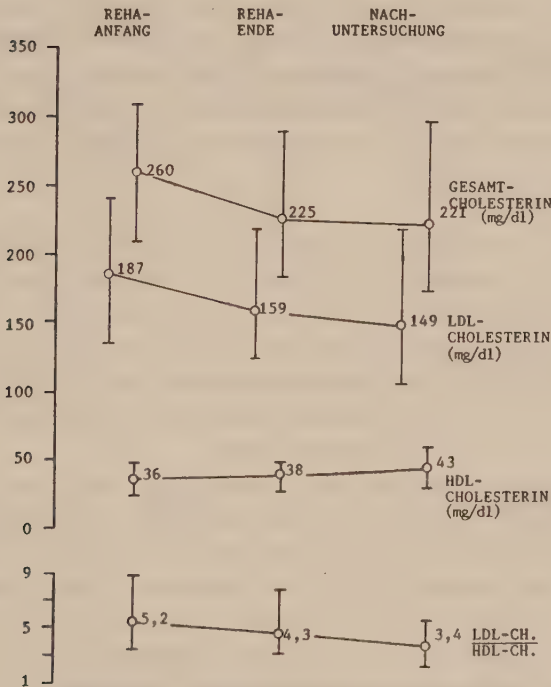


Abb. 3.2 Patienten mit Cholesterin > 210 mg/dl oder Triglyceride > 160 mg/dl bei Reha-Anfang (n = 71)

Für alle Patienten, die bei Rehabilitationsbeginn Werte von Cholesterin > 210 mg/dl und/oder Triglyceride > 160 mg/dl aufwiesen, wurden routinemäßig die Blutfettparameter bei Entlassung bestimmt, sodaß für diese eine Darstellung über drei zeitliche Stationen möglich ist (Abb. 3.2). Die Abnahme des Gesamt-Cholesterins um 49 mg/dl bis Nachuntersuchung, des LDL-Cholesterins um zunächst 28 mg/dl und dann nochmals 10 mg/dl auf 149 mg/dl bei Nachuntersuchung und die Zunahme des HDL-Cholesterins von 36 mg/dl um zunächst 2 mg/dl und dann nochmals 5 mg/dl auf 43 mg/dl wird ersichtlich. Auch der Quotient von LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin zeigt deutlich das oben bereits vor allem beim LDL-Cholesterin allein zu beobachtende Phänomen, daß für die entscheidenden Blutlipidparameter bei Rehabilitationsentlassung das gute Ergebnis noch übertroffen wird von demjenigen bei Nachuntersuchung 1-2 Jahre nach Rehabilitation.

Die oben besprochenen Cholesterinparameter sind in Abb. 3.3 dargestellt für diejenigen Patienten, die bei Aufnahme einen Cholesterinwert von mehr als 250 mg/dl hatten (46 Patienten = 57 %), also über die Hälfte der Patienten. Hier zeigte sich für das Gesamt-Cholesterin bei Entlassung eine erhebliche Abnahme um 42 mg/dl, die bei Nachuntersuchung jedoch wieder um 22 mg/dl auf 258 mg/dl angestiegen war.

Für LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin (bzw. den Quotienten aus beiden Größen) läßt sich jedoch auch für diese Gruppe zeigen, daß sich der Rehabilitationserfolg in den 1-2 Jahren bis zur Nachuntersuchung hielt (LDL-Cholesterin-Verminderung zunächst um 39 mg/dl und anschließende Zunahme um 4 mg/dl auf 174 mg/dl) bzw. mit der oben bereits erwähnten Latenz noch besetzte, wie HDL-Cholesterin (Zunahme von 33 mg/dl um 1 mg/dl auf zunächst 34 mg/dl und weitere Zunahme um 9 mg/dl auf schließlich 43 mg/dl) und den Quotienten aus LDL- und HDL-Cholesterin zeigen.

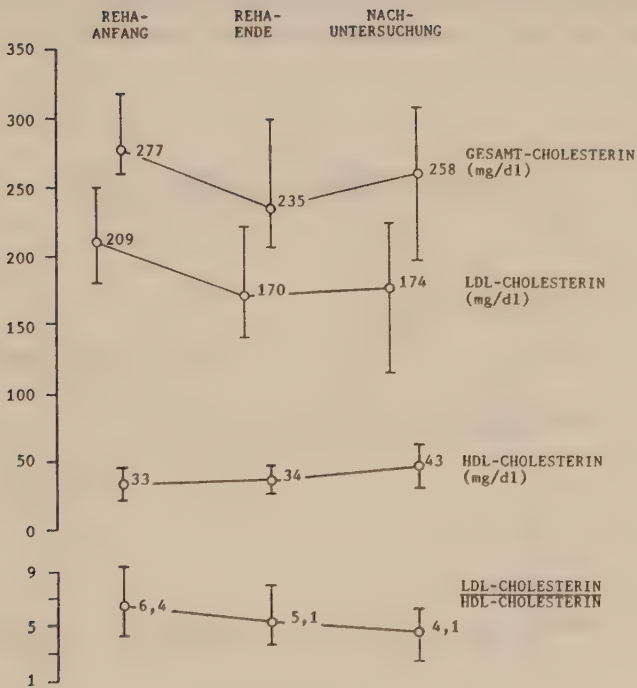


Abb. 3.3 Patienten mit Hypercholesterinämie (Cholesterin > 250 mg/dl) bei Reha-Anfang (n = 46)

Eine im Prinzip gleiche Aussage läßt sich für die Gruppe von 34 Patienten (39 %) treffen, die sich ergibt, wenn man das Kriterium für Hypercholesterinämie bei Reha-Anfang mit LDL-Cholesterin > 190 mg/dl angibt (Abb. 3.4).

Besonders beim Gesamt-Cholesterin (zunächst Verminderung um 55 mg/dl und anschließende geringe Zunahme um 7 mg/dl auf schließlich 242 mg/dl) und LDL-Cholesterin (zunächst Verminderung um 46 mg/dl und weitere Verminderung nach Reha-Ende um 9 mg/dl) ist der Rehabilitationserfolg noch deutlicher.

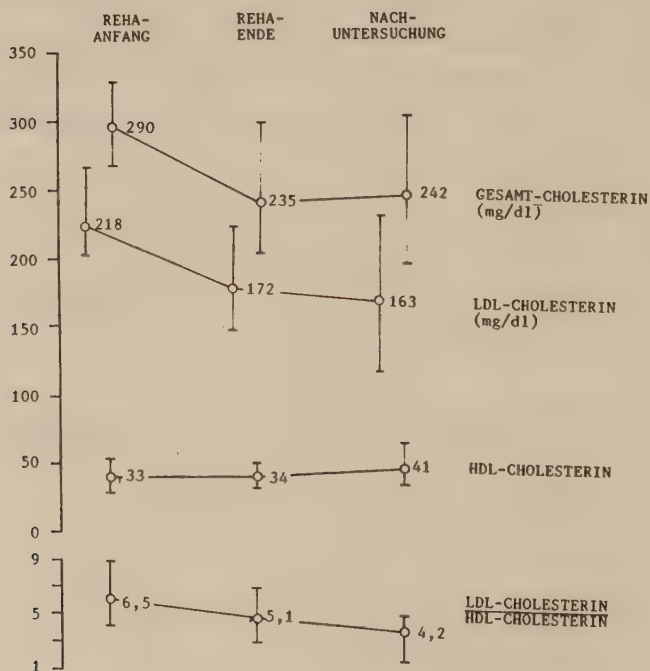


Abb. 3.4 Patienten mit Hypercholesterinämie (LDL-Cholesterin > 190 mg/dl) bei Reha-Anfang (n = 32)

Nur 7 Personen (8,6 %) zeigten bei Nachuntersuchung erstmalig Cholesterinwerte von mehr als 250 mg/dl, während sie bei Reha-Beginn normale Werte aufgewiesen hatten, die auch keinen Anlaß zur Kontrolle bei Reha-Ende gaben (Abb. 3.5).

Für diese kleine Gruppe ergab sich eine Zunahme des Gesamt-Cholesterins um 35 mg/dl, der Großteil dieser Zunahme verlief zugunsten des LDL-Cholesterins (Zunahme um 30 mg/dl) und nur ein kleiner Teil (Zunahme um 5 mg/dl) zugunsten des HDL-Cholesterins.

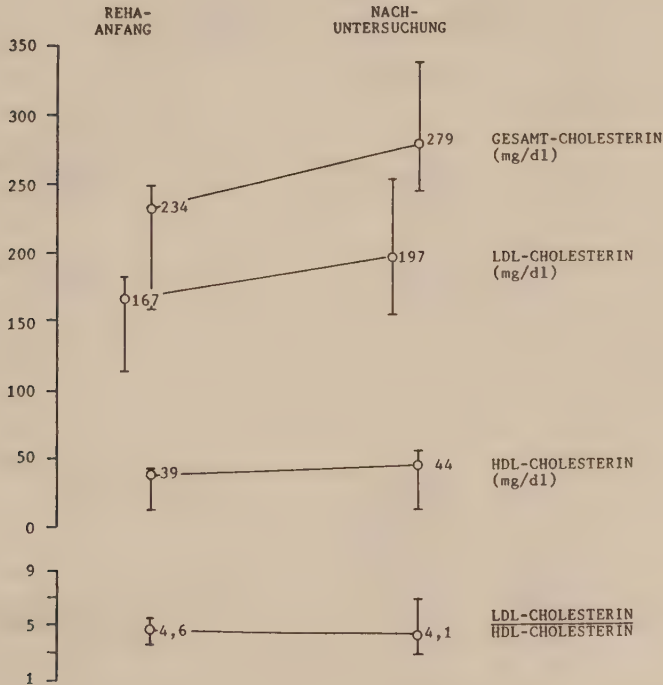


Abb. 3.5 Patienten mit erstmalig bei Nachuntersuchung aufgetretener Hypercholesterinämie (Cholesterin > 250 mg/dl) (n = 7)

Abb. 3.6 zeigt analog die entsprechenden Konzentrationsverschiebungen der verschiedenen Cholesterinfraktionen für die kleine Gruppe von 8 Patienten (9,9 %), die sich ergibt, wenn als Kriterium für Hypercholesterinämie wiederum $\text{LDL} > 190 \text{ mg/dl}$ eingesetzt wird.

Hier nimmt das Gesamt-Cholesterin sogar um 39 mg/dl, das LDL-Cholesterin um 37 mg/dl zu und bei HDL-Cholesterin findet sich eine unwesentliche Abnahme um 1 mg/dl.

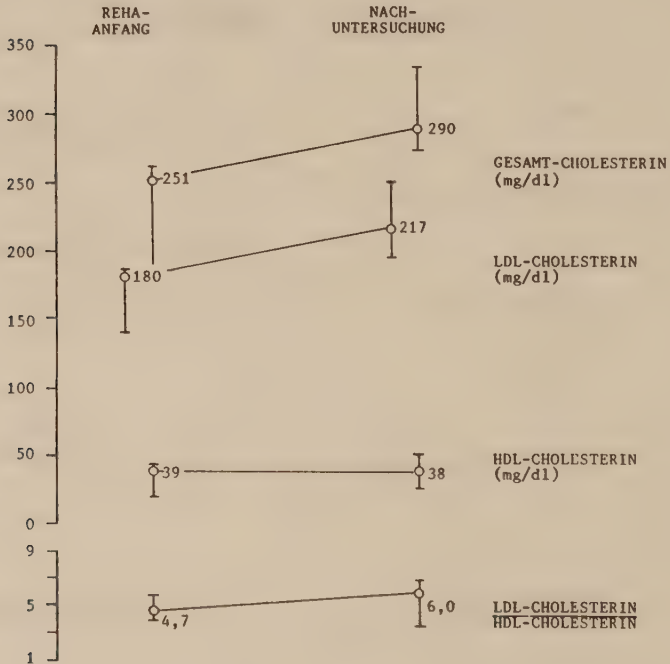


Abb. 3.6 Patienten mit erstmalig bei Nachuntersuchung aufgetretener Hypercholesterinämie ($\text{LDL-Cholesterin} > 190 \text{ mg/dl}$) ($n = 8$)

3.1.2.2. Triglyceride:

Für die Gesamttriglyceride ergibt sich, wenn alle Patienten gemeinsam betrachtet werden, eine Abnahme, die mit 15 mg/dl weniger als halb so hoch liegt wie die des Gesamt-Cholesterins von Reha-Anfang bis Nachuntersuchung. Auch der Anteil der Patienten mit Triglyceriden > 160 mg/dl sinkt nur gering von 36 (44 %) bei Reha-Anfang um 4 Patienten auf 32 (40 %) bei Nachuntersuchung, wobei 1/4 dieser 40 %, nämlich 8 (10 %), erstmalig bei Nachuntersuchung Triglyceride von mehr als 160 mg/dl hatten (Abb. 3.7).

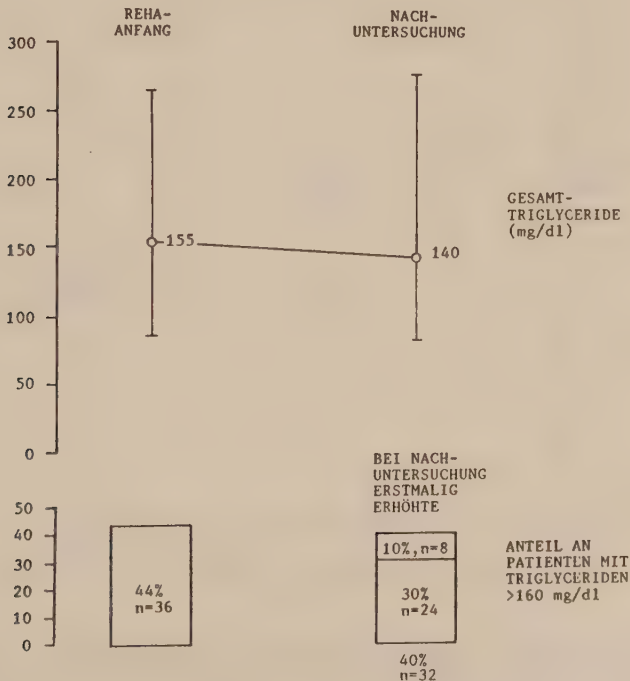


Abb. 3.7 Alle Patienten (n = 81)

Wie oben bereits erwähnt, wurden für eine Gruppe von 71 Patienten, die bei Rehabilitationsbeginn Werte von Cholesterin mehr als 210 mg/dl oder Triglyceride mehr als 160 mg/dl hatten, bei Rehabilitationsende die Blutlipide kontrolliert. Für diese Gruppe ergibt sich, wie für die Gesamtgruppe aller Patienten, ein Abnahme der Serum-Triglyceride um 15 mg/dl bis Nachuntersuchung über die noch niedrigere Zwischenstation von 130 mg/dl bei Reha-Ende (Abb. 3.8).

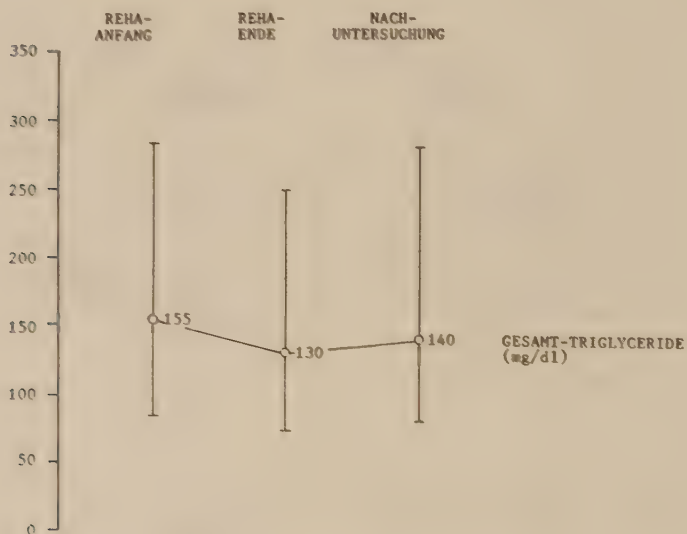


Abb. 3.8 Patienten mit Cholesterin > 210 mg/dl oder Triglyceride > 160 mg/dl bei Reha-Anfang (n = 71)

36 Patienten (39,5 %) hatten bei Rehabilitationsbeginn Triglyceridwerte > 160 mg/dl. Für diese Gruppe ist die Abnahme der Triglyceride von Reha-Anfang bis Nachuntersuchung um 35 mg/dl deutlich höher als für das Gesamtkollektiv, der erreichte End-

wert liegt jedoch mit 185 mg/dl (Median) immer noch über dem Schwellenwert von 160 mg/dl (Abb. 3.9). Bei Reha-Ende lagen 17 Personen von 36 (= 47 % der Mitglieder dieser Gruppe) über 160 mg/dl. Bei Nachuntersuchung lagen 19 von 32 Personen (53 % dieser Gruppe) über 160 mg/dl Triglyceride.

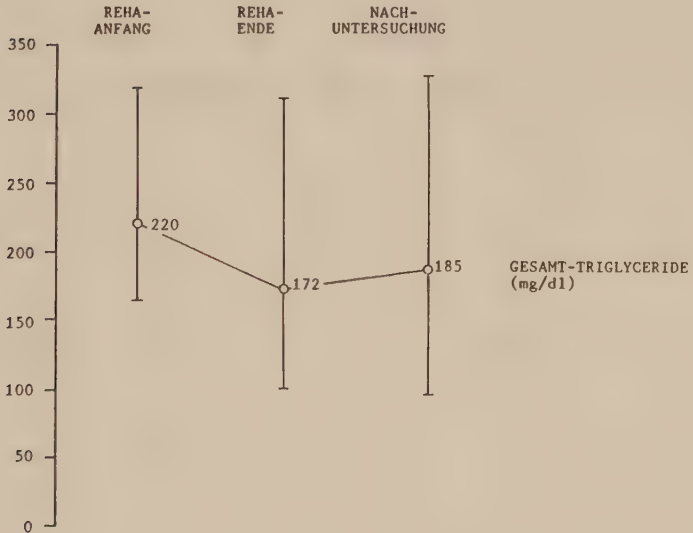


Abb. 3.9 Patienten mit Hypertriglyceridämie (> 160 mg/dl) bei Reha-Anfang (n = 36)

Wenn der Schwellenwert für Hypertriglyceridämie mit 200 mg/dl angesetzt wird, erhält man für den Reha-Beginn eine Gruppe von 21 Personen, die dieses Kriterium erfüllt (Abb. 3.10).

Hier ist der Ausgangswert mit 249 mg/dl noch höher, der Verlauf unterscheidet sich nicht wesentlich von demjenigen der im vorigen Absatz besprochenen Gruppe, für die der kritische Schwellenwert mit 160 mg/dl angegeben war.

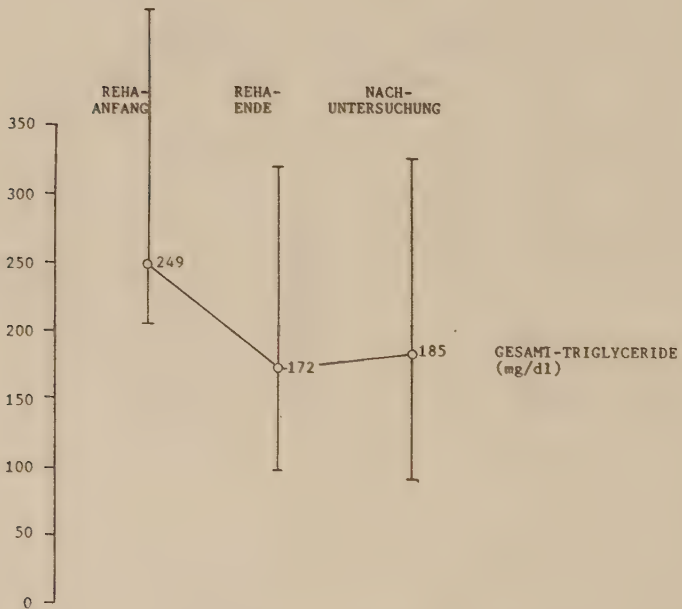


Abb. 3.10 Patienten mit Hypertriglyceridämie (> 200 mg/dl) bei Reha-Anfang (n = 21)

8 Personen (9,9 %) hatten, wie oben bereits gezeigt, bei Nachuntersuchung erstmalig Triglyceridwerte von mehr als 160 mg/dl, während sie bei Reha-Aufnahme darunter gelegen hatten. Für diese Gruppe betrug die Zunahme zwischen den genannten Zeitpunkten 83 mg/dl (Abb. 3.11).

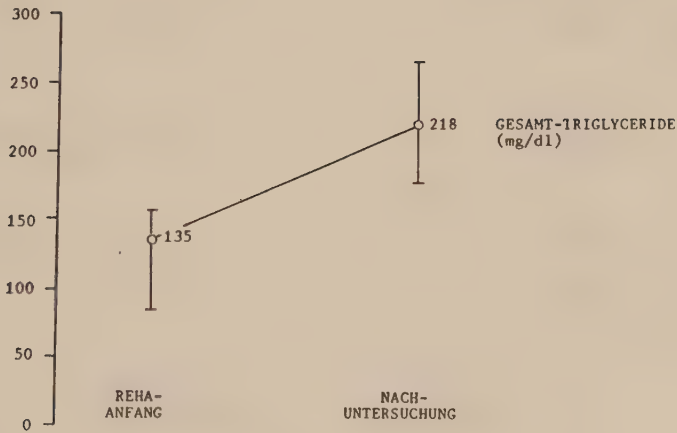


Abb. 3.11 Patienten mit erstmalig bei Nachuntersuchung aufgetretener Hypertriglyceridämie (> 160 mg/dl) ($n = 8$)

Setzt man auch hier wieder als Kriterium für Hypertriglyceridämie 200 mg/dl statt 160 mg/dl ein, so erhält man eine gleich-große Gruppe von 8 Patienten (10 %), deren Zunahme um 84 mg/dl im fraglichen Zeitraum ebenso groß ist wie oben (Abb. 3.12); die Kurve liegt also einfach auf einem um 20 mg/dl höheren Niveau und ist annähernd parallel zu derjenigen in Abb. 3.11.

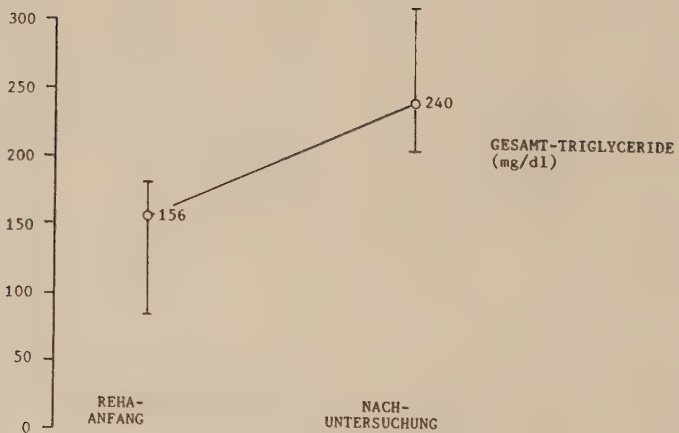


Abb. 3.12 Patienten mit erstmalig bei Nachuntersuchung aufgetretener Hypertriglyceridämie (> 200 mg/dl) ($n = 8$)

3.1.2.3. Hyperlipoproteinämien:

Abb. 1.13 zeigt für alle 81 Patienten, daß von Reha-Anfang bis Nachuntersuchung die Zahl derjenigen, die nach der Klassifikation der Hyperlipoproteinämien von Frederickson (Typ II A: Gesamt-Cholesterin > 260 mg/dl, LDL-Cholesterin > 190 mg/dl, Triglyceride < 170 mg/dl; Typ II B: Gesamt-Cholesterin > 260 mg/dl, LDL-Cholesterin > 190 mg/dl, Triglyceride > 170 mg/dl; Typ IV: Gesamt-Cholesterin > 260 mg/dl, LDL-Cholesterin ≤ 190 mg/dl, Triglyceride ≥ 170 mg/dl) an einer Hyperlipoproteinämie litten, um 11 (13,6 %) abgenommen hat. Dies betraf die mit Hypercholesterinämie vergesellschafteten Hyperlipoproteinämien, wie nach den obigen Ergebnissen für die Serumkonzentration von Cholesterin bzw. LDL-Cholesterin nicht anders zu erwarten: es ergab sich eine Abnahme der an Hyperlipoproteinämie Typ II A Leidenden um 11 (13,6 %), die Zahl der an Typ II B Leidenden verminderte sich um 1 Person (1,2 %). Die Anzahl derjenigen mit Hyperlipoproteinämie Typ IV nahm von 4 um 1 Patienten auf 5 zu.

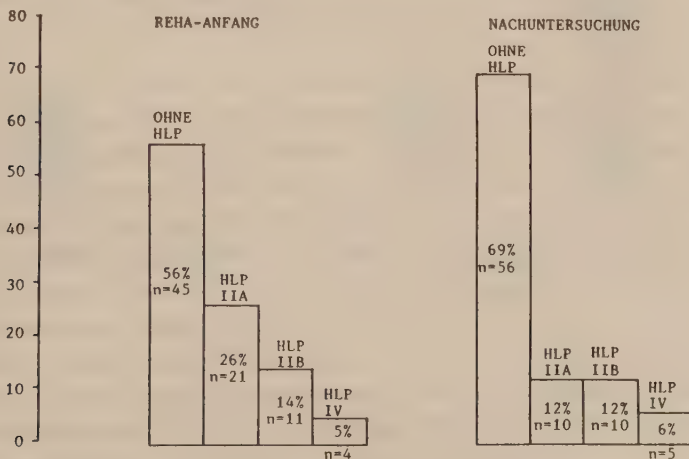


Abb. 3.13 Alle Patienten (n = 81)

Für das oben bereits mehrfach erwähnte Kollektiv von 71 Patienten, dessen Fettwerte bei Reha-Ende kontrolliert wurden, zeigt Abb. 3.14 die Häufigkeiten der einzelnen Hyperlipoproteinämien für die 3 Zeitpunkte Reha-Anfang, -Ende und Nachuntersuchung.

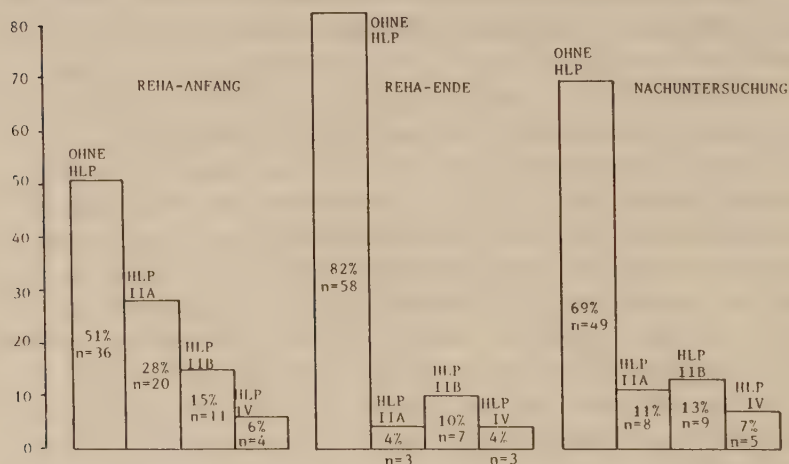


Abb. 3.14 Patienten mit Gesamt-Cholesterin > 210 mg/dl oder Triglyceriden > 160 mg/dl bei Reha-Anfang (n = 71)

Es wird deutlich, daß das bei Reha-Ende erreichte Ergebnis von 58 Patienten ohne Hyperlipoproteinämie (82 %) bis zur Nachuntersuchung auf 49 (69 %) schrumpft; dennoch bleibt eine Abnahme der an Hyperlipoproteinämie Erkrankten über den Gesamtzeitraum in diesem Kollektiv um 13 (18,3 %). Die heftigsten Auslenkungen erfährt die Häufigkeit der HLP Typ II A mit einer Abnahme von 20 (28 %) auf 3 (4,2 %) Patienten bis Reha-Ende und im anschließenden Zeitraum bis zur Nachuntersuchung eine neuerliche Zunahme auf 8 Patienten (11,3 %). Es folgt die offensichtlich mit den Maßnahmen der Rehabilitation ebenfalls verhältnismäßig leicht zu beeinflussende HLP Typ II B (Verminderung von 11 (15,5 %) auf 7 (9,8 %) und neuerliche Zunahme auf 9 (12,7 %). Die HLP Typ IV, deren absolute Zahl bereits zu Reha-Anfang die geringste war, vermindert sich bis Ende Reha von 4 (5,6 %) auf 3 (4,2 %) und stieg bis zur Nachuntersuchung auf 5 (7 %).

3.1.2.4. Risikofaktor arterielle Hypertonie:

Der Verlauf der arteriellen Blutdruckwerte aller Patienten ist in Abb. 3.15 dargestellt. Hier ist es möglich, einen dritten Zeitpunkt "Mitte Rehabilitation" aufzunehmen, da zu diesem Zeitpunkt routinemäßig eine Ergometrie mit Registrierung des Ruheblutdruckes bei allen Patienten durchgeführt wurde.

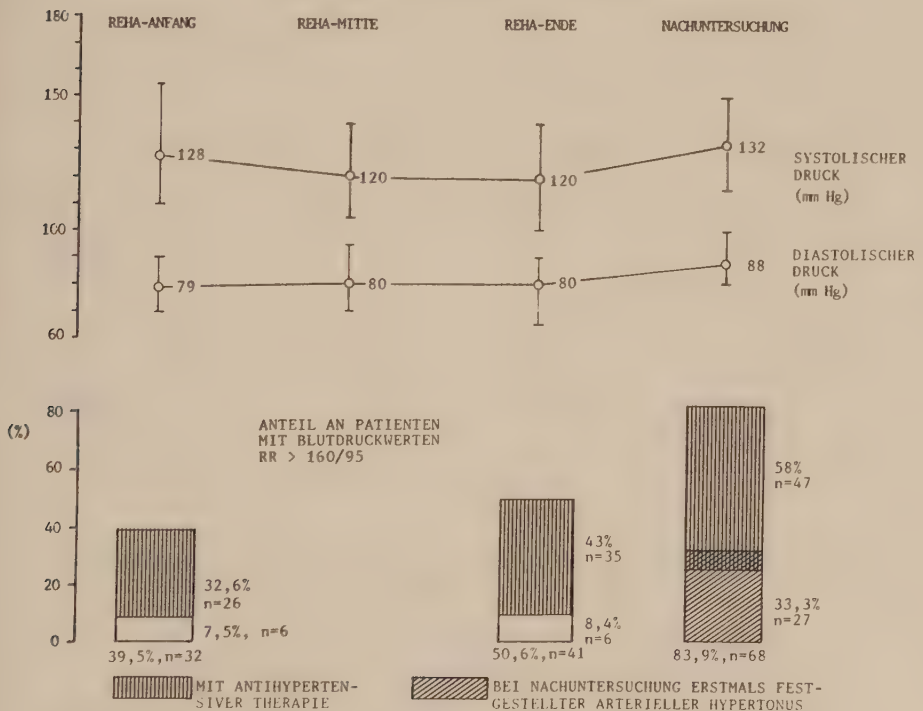


Abb. 3.15 Alle Patienten (n = 81)

Der systolische Druck nimmt unter der engmaschigen Kontrolle der Rehabilitation deutlich auf optimale 120 mm Hg ab, um nach Entlassung wieder auf den Ausgangswert anzusteigen.

Der diastolische Druck steigt, nachdem während der Rehabilitation offensichtlich wenig beeinflusst, danach auf nahezu 90 mm

Hg an. 32 Patienten (39,5 %) hatten bei Reha-Anfang Blutdruckwerte von mehr als 160/95 und/oder standen unter antihypertensiver Therapie, bei Reha-Ende betrug diese Zahl 41 (50,6 %) und bei Nachuntersuchung sogar 68 (83,9 %); zu diesem Zeitpunkt erfüllten 27 Patienten (33,3 %) erstmalig die o.g. Kriterien. Trotz vermehrter antihypertensiver Therapie ergibt sich also ein Anstieg des arteriellen Blutdruckes.

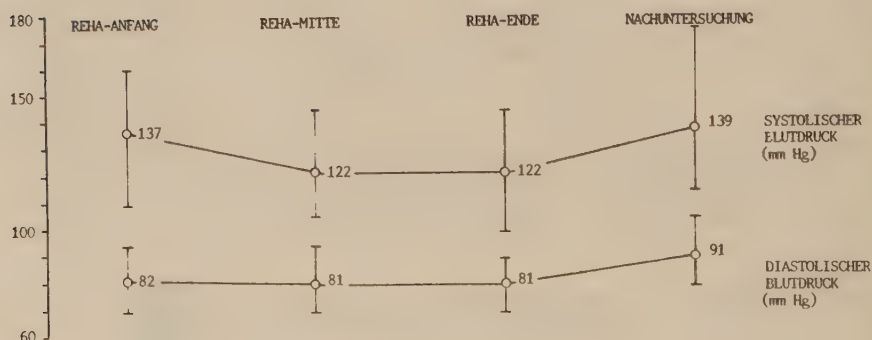


Abb. 3.16 Patienten, die bei Reha-Anfang hypertone Blutdruckwerte zeigten (> 160/95) bzw. unter antihypertensiver Therapie standen (n = 32)

Auch für das Kollektiv derjenigen Patienten, die bei Reha-Anfang hypertone Werte zeigten und/oder unter antihypertensiver Therapie standen, zeigt sich, daß unter engmaschiger Kontrolle der Rehabilitation die Drucke gut zu beeinflussen sind, in der Nachphase ohne bzw. unter nur hausärztlicher Aufsicht oder unter Eigenkontrolle der Patienten jedoch wieder zu den hypertensiven Werten zurückkehren (Abb. 3.16).

Eine Gruppe von immerhin 27 Patienten (33 %), die im Zeitraum der Rehabilitation als normoton zu klassifizieren und ohne antihypertensive Therapie war, hatte bei Nachuntersuchung erstmalig pathologische Blutdruckwerte oder war vom Hausarzt unter antihypertensive Therapie genommen worden (Abb. 3.17).

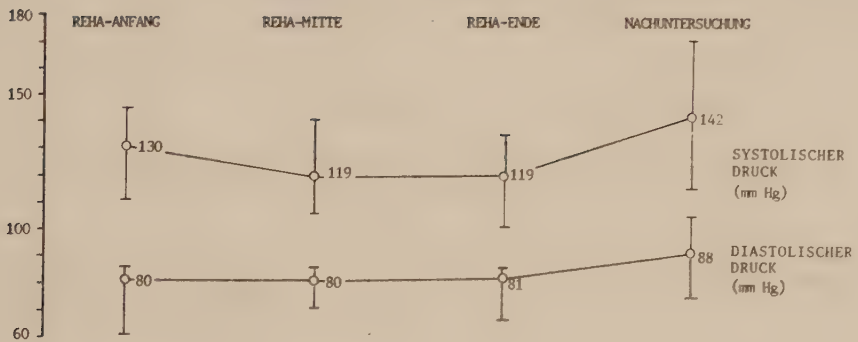


Abb. 3.17 Patienten, die bei der Nachuntersuchung erstmalig hypertone Blutdruckwerte zeigten ($> 160/95$) bzw. unter antihypertensiver Therapie standen. ($n = 27$)

3.1.3. Risikofaktoren zweiter Ordnung

3.1.3.1. Harnsäure:

Abb. 3.18 veranschaulicht die günstige Auswirkung der Rehabilitation auf die Serumharnsäurekonzentration:

Diese konnte um 0,5 mg/dl abgesenkt werden.

Die Anzahl derer, die bei Rehabilitationsanfang Harnsäurekonzentrationen > 6 mg/dl aufwiesen und/oder unter harnsäuresenkender Therapie standen, schrumpfte bis zur Nachuntersuchung von ursprünglich 51 Patienten (63 %) auf 30 Patienten (36,5 %), unter denen sich nur 7 (8,5 %) befanden, die diesen Kriterien im Beobachtungszeitraum erstmalig genügten.

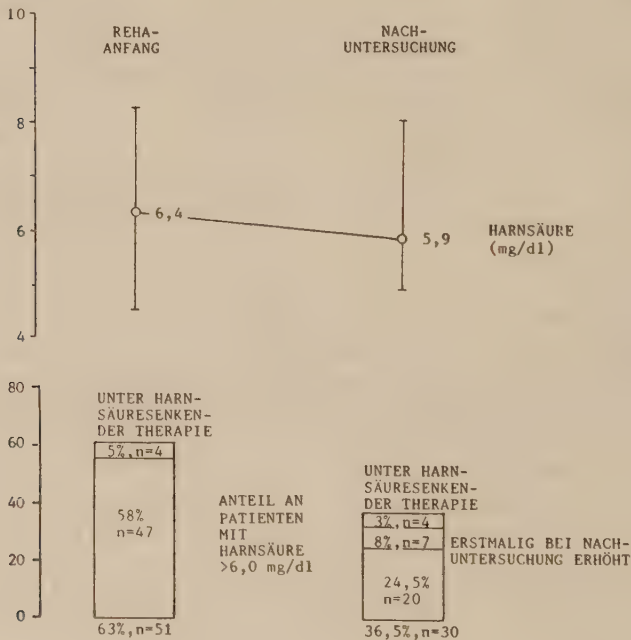


Abb. 3.18 Alle Patienten (n = 81)

Für diejenigen, die bei Rehabilitationsbeginn erhöhte Werte gezeigt hatten und/oder unter entsprechender Therapie gestanden hatten (Abb. 3.19), zeigte sich ein noch günstigerer Erfolg: Senkung der Harnsäurewerte während der Rehabilitationdauer um 0,8 mg/dl und nur leichter Anstieg nach Rehabilitation bis Nachuntersuchung um 0,1 mg/dl.

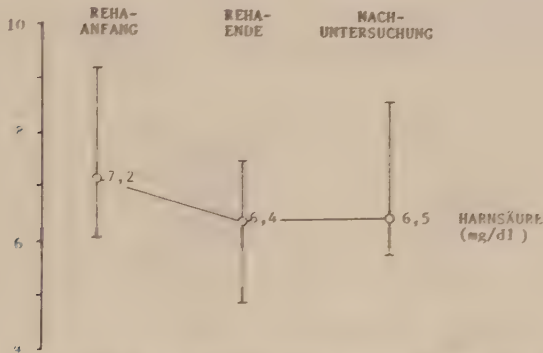


Abb. 3.19 Patienten mit Hyperurikämie ($> 6,0$ mg/dl) bei Reha-Anfang und/oder unter harnsäuresenkender Therapie ($n = 51$)

Die kleine Gruppe derer, die bei Nachuntersuchung erstmals Harnsäurewerte $> 6,0$ mg/dl hatten, 7 Patienten (8,6 %), (Abb. 3.20), zeigt im Beobachtungszeitraum einen allerdings erheblichen Anstieg um 2,3 mg/dl.

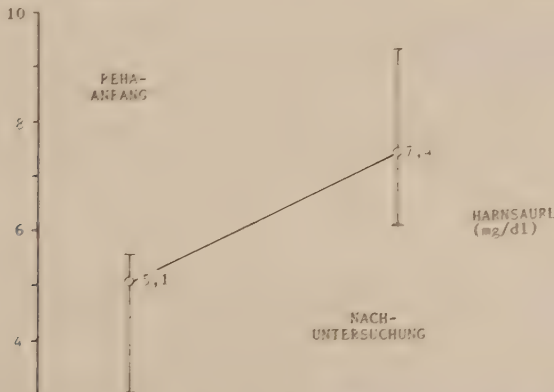


Abb. 3.20 Patienten mit erstmalig bei Nachuntersuchung aufgetretener Hyperurikämie ($> 6,0$ mg/dl) ($n = 7$)

3.1.3.2. Blutzucker:

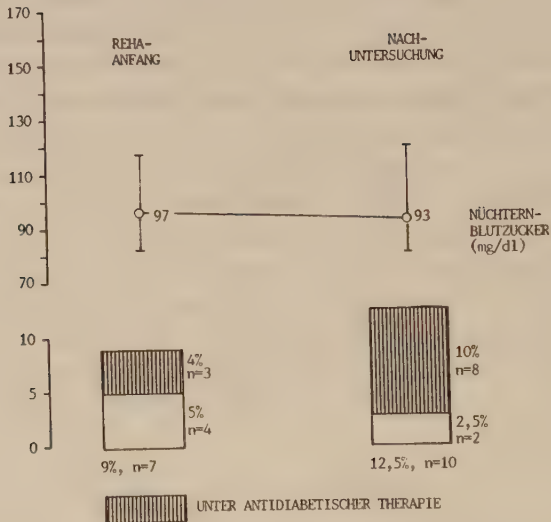


Abb. 3.21 Alle Patienten (n = 81)

Die Größe der Diabetikergruppe unter den Patienten nahm bis Nachuntersuchung von anfangs 7 (8,6 %) auf 10 (12,5 %) Personen zu (Abb. 3.21). Die nüchtern-Glucose-Konzentration im Serum blieb unverändert.

Für 14 Patienten einschließlich der oben erwähnten Diabetiker bestand während der Rehabilitation Anlaß zu andauernder Blutzuckerkontrolle. Abb. 3.22 gibt die für diese Gruppe günstige Beeinflussung mit einer Abnahme von 112 mg/dl um 2, mg/dl auf 110 und weiter um 8 mg/dl auf 102 mg/dl bis Nachuntersuchung wieder.

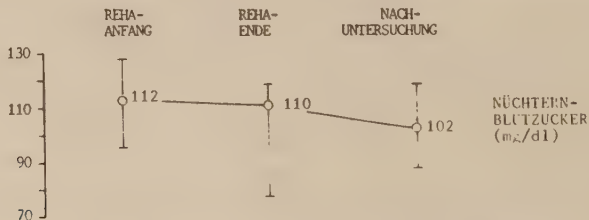


Abb. 3.22 Patienten, deren Blutzucker fortlaufend kontrolliert wurde (n = 14)

3.1.3.3. Gewicht:

Der Broca-Index, der das Körpergewicht mit der Körpergröße der Probanden ins Verhältnis setzt und somit eine größenunabhängige Maßzahl für Beurteilung von Normal- bzw. Übergewichtigkeit ist, war offenbar eine der Größen, die den Maßnahmen der Rehabilitation trotz erheblicher Bemühungen am zähesten widerstand (Abb. 3.23). Auch der Anteil derer, die als übergewichtig zu gelten

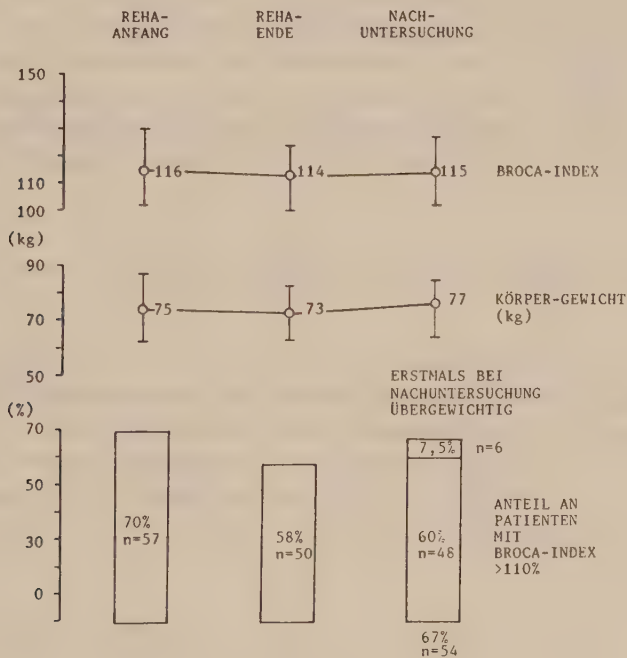


Abb. 3.23 Alle Patienten (n = 81)

haben (Broca-Index >110), blieb auf die Dauer unverändert. Die Senkung des Anteils Übergewichtiger von 57 (70 %) um 7 auf 50 (58 %) Patienten bis Reha-Ende blieb ohne Bestand: bei Nachuntersuchung hatten 54 (67 %) Personen einen Broca-Index von mehr als 110.

Abb. 3.24 zeigt den zeitlichen Verlauf der bei Reha-Beginn Übergewichtigen und macht deutlich, daß für diese große Gruppe von 57 Patienten (70,3 %) der Erfolg der gewichtsvermindernden Bemühungen nur geringfügig besser war als für das Gesamtkollektiv.

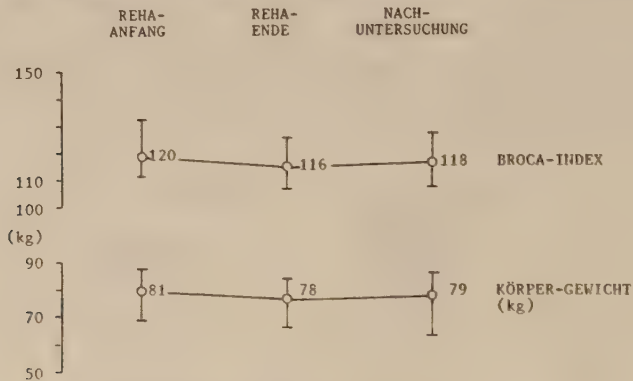


Abb. 3.24 Patienten, die bei Reha-Anfang übergewichtig (Broca-Index > 110) waren (n = 57)

6 Patienten (7,5 %) waren nach Entlassung aus der Rehabilitation erst übergewichtig geworden (Abb. 3.25); dies allerdings nur wenig über dem Schwellenwert von Broca-Index = 110.

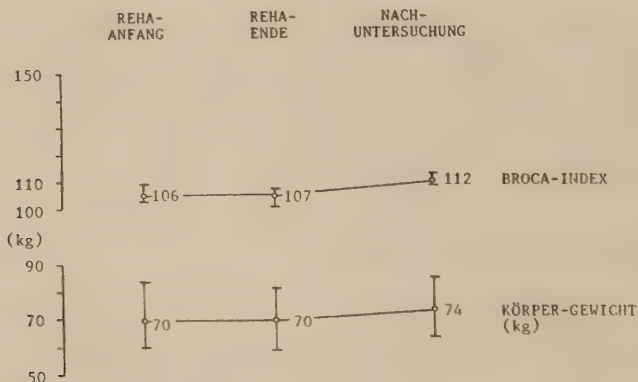


Abb. 3.25 Patienten, die bei Nachuntersuchung erstmalig Übergewicht (Broca-Index > 110) zeigten (n = 6)

3.1.4. Ergebnisse der Bewertung der Coronarangiographien

Score 1 dient der Erfassung der Anzahl von Coronargefäßen, die mit angiographisch ermittelbaren Veränderungen befallen sind. Keiner der untersuchten Patienten war ohne angiographische Veränderungen, 23 Patienten (28 %) litten an einer 1-Gefäßerkrankung, 29 Patienten (36 %) wiesen eine 2-Gefäßerkrankung auf und für eine ebenso große Anzahl wurde eine 3-Gefäßerkrankung festgestellt.

Score 2, der für jede einzelne Veränderung der Coronargefäße einen Punkt registriert und aufaddiert, nimmt für das untersuchte Kollektiv Werte von 3-29 an. Unterteilt man das Gesamtkollektiv in 2 Gruppen, die sich auf zwei gleichgrosse Bereiche möglicher Schweregrade verteilen, so erhält man mit Score 2:

Schweregrad	Score	n/%
niedrig	3-16	71/88
hoch	17-29	10/12

Für Score 3, der in der Bewertung der angiographisch registrierbaren Veränderungen vorgeht wie Score 2, jedoch unter Zuordnung des Faktors 0,5 für Veränderungen in mittlerer Position der Arterien und des Faktors 0,25 für Veränderungen an den distalen Positionen der Arterien, reichte der Streubereich der Werte von 0,4 bis 15,6. Das für Score 2 angewandte Verfahren ergibt für Score 3:

Schweregrad	Score	n/%
niedrig	0,4- 8,0	66/81
hoch	8,1-15,6	15/19

Score 4, der in der Bewertung vorgeht wie Score 3, den angiographischen Veränderungen jedoch Faktoren zuordnet, die sich an den Gefäßdurchmessern orientieren, die bei Gesunden an der jeweiligen Position gefunden werden - z.B. 1,0 für die Arteria

coronaria sinistra, 0,374 für das distale Segment der Arteria circumflexa sinistra - nimmt in der Auswertung des hier untersuchten Kollektivs Werte von 1,4-19,5 an. Die Patienten werden hier auf die Schweregrade verteilt wie folgt:

Schweregrad	Score	n/%
niedrig	1,4-10,45	67/83
hoch	10,5-19,50	14/17

Es wird also deutlich, daß das Auflösungsvermögen der Scores für höhere Schweregrade der Coronarsklerose, zumindest was die Verteilung in diesem Kollektiv angeht, wesentlich besser ist (vor allem bei Score 2), als für niedrige Grade. Eine Ausnahme macht Score 1, dessen Nachteil in der geringere Differenzierungsmöglichkeit liegt (Abb. 3.26).

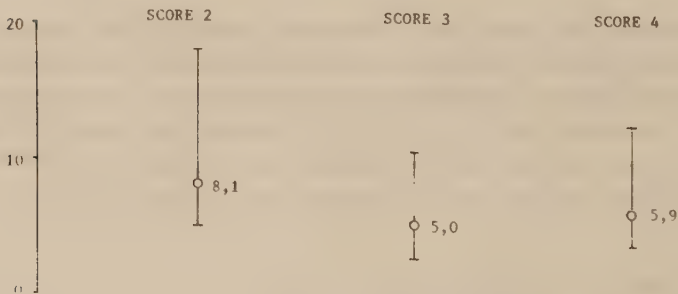


Abb. 3.26 Ergebnisse der Scores zur Bewertung angiographisch festgestellter Veränderungen der Coronargefäße (n = 81)

3.2. VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNG DER PATIENTENGRUPPE UND DER KONTROLLGRUPPE ZUM ZEITPUNKT DER NACHUNTERSUCHUNG

3.2.1. Vergleichende Beschreibung der beiden Kollektive

Die Patienten hatten ein Durchschnittsalter von $51,5 \pm 8,7$ Jahren, die Kontrollpersonen hatten ein Durchschnittsalter von $50,2 \pm 10,1$ Jahren.

Die Kontrollpersonen gaben an, herzgesund zu sein und keinen Myocardinfarkt gehabt zu haben. Die Patienten hatten, wie oben bereits bemerkt, zu 92,6 % einen Infarkt, zu 4,9 % zwei und zu 2,5 % drei Infarkte. Aus der Vorgeschichte waren bei den Patienten 5 (6,2 %) und bei den Kontrollpersonen 12 (15,2 %) mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen bekannt.

	Patienten		Kontrollen	
	n	%	n	%
Ein Infarkt	75	92,6	-	-
Zwei Infarkte	4	4,9	-	-
drei Infarkte	2	2,5	-	-
Anamnestisch periphere arterielle Durchblutungsstörungen	5	6,2	12	15,2
Anamn. Angina pectoris	81	100,0	10	12,6
Leistungsknick in letzter Zeit			23	29,1
Anamn. Art. Hypertonie	26	32,0	11	13,9
Anamn. BZ-Erhöhungen	12	14,8	7	8,7
Anamn. Hyperurikämie	12	14,8	8	10,1
Anamn. Lebererkrankung	7	8,6	6	7,6
Anamn. Nierenerkrankung	1	1,2	9	11,4

Tab. 3.4 Anamnestische Angaben des Patienten- und Kontrollkollektivs

Während für die Patienten die Vorgeschichte des Myocardinfarktes Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie gewesen war, gaben 10 Kontrollpersonen (12,6 %) an, Beschwerden zu haben oder gehabt zu haben, die als Angina pectoris gedeutet werden könnten, 23 (29,1 %) gaben an, in letzter Zeit einen Leistungsknick bemerkt zu haben. Den 26 (32 %) Hypertonikern der Patienten-Gruppe stehen 11 (13,9 %) Personen der Kontrollgruppe gegenüber, die angaben, bei ihnen sei in der Vorgeschichte eine arterielle Hypertonie festgestellt worden. Den 12 (14,8 %) Patienten, die über angebliche Blutzuckererhöhungen in ihrer Vorgeschichte zu berichten wußten, stehen bei den Kontrollpersonen 7 (8,7 %) gegenüber. Für die Hyperurikämie sind es bei den Patienten 12 (14,8 %) gegenüber 8 (10,1 %) bei den Kontrollpersonen. Eine Lebererkrankung in der Anamnese wiesen bei den Patienten 7 (8,6 %) gegenüber 6 Kontrollpersonen (7,6 %) auf, 1 Patient (1,2 %) hatte Kenntnis von einer bei ihm vorliegenden Nierenerkrankung in der Vorgeschichte gegenüber 9 Kontrollpersonen (11,4 %).

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung rauchten in der Patienten-Gruppe 13 Personen (17 %) im Durchschnitt 11 Zigaretten täglich. Auch sie hatten nach ihrem letzten Herzinfarkt durchschnittlich 10 Monate lang das Rauchen aufgegeben. 41 Kontrollpersonen (52 %) gaben an, Raucher zu sein. Im Mittel betrug der Zigarettenkonsum 18 Stück/Tag und die mittlere Dauer des Nikotinabusus wurde mit 25 Jahren angegeben.

Patienten und Kontrollpersonen haben, wie Tabelle 3.5 zeigt, eine annähernd gleiche Verteilung der Risikofaktorenanzahl aufzuweisen.

Wie nicht anders zu erwarten, ist der Umfang der medikamentösen Therapie zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung für die Kontrollgruppe wesentlich geringer, als für die Patienten, die in jüngerer Vergangenheit eine lebensbedrohliche Erkrankung hatten und unter entsprechend engmaschiger ärztlicher Überwachung und Therapie standen.

Risikoscore	Patienten (n = 81)		Kontrollen (n = 79)	
	n	%	n	%
0	6	7,4	6	7,6
1	18	22,2	22	27,8
2	35	43,2	31	39,2
3	16	19,8	16	20,3
4	6	7,4	3	3,8
5	-	-	1	1,3
6	-	-	-	-

Tab. 3.5 Risikoscore - Patienten und Kontrollen

Von den Patienten nahm jeder einzelne im Mittel 2,3 Fertig-arzneimittel ein. Demgegenüber nahmen die Kontrollpersonen im Mittel nur 0,4 Fertig-arzneien, also etwa ein Sechstel, ein. Im Vordergrund steht bei den Kontrollpersonen die Therapie von Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperurikämie, während bei den Patienten die Therapie der koronaren Herzkrankheit deutlich dominiert (Tab. 3.6).

	Patienten (n = 81)		Kontrollen (n = 79)	
	n	%	n	%
Nitro	47	58,0	-	-
Digitalis	30	37,0	8	10,1
β -Blocker	42	51,8	4	5,1
Reserpin	2	2,5	-	-
Dihydralazin	-	-	-	-
Antihypertonika	3	3,7	4	5,1
Sulfonylharnstoff	8	9,9	3	3,8
Insulin	-	-	-	-
Cumarinderivate	10	12,3	-	-
Salicylate	7	8,6	1	1,3
Diuretika	13	16,0	2	2,5
Spironolacton	1	1,2	1	1,3
Harnsäure-Senker	7	8,6	6	7,6
Thyreostatika	-	-	-	-
Antiarrhythmika	13	16,0	2	2,5

Tab. 3.6 Medikation von Patienten- und Kontrollkollektiv

3.2.2. Risikofaktoren erster Ordnung

3.2.2.1. Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin:

Es finden sich deutlich geringere Konzentrationen an Gesamt-Cholesterin bei den Kontrollpersonen gegenüber den Patienten, wenn man die Streubreite der Werte zwischen 10. und 90. Perzentile in beiden Gruppen vergleichend betrachtet, wenngleich der Medianwert der Patientengruppe mit 224 mg/dl um 9 mg/dl niedriger liegt, als der der Kontrollen (232 mg/dl).

Analog läßt sich für LDL-Cholesterin sagen, daß auch hier die Kontrollgruppe, was die Streubreite von 10. bis 90. Perzentile angeht, deutlich unter dem Wertebereich der Patienten liegt, wenngleich auch hier die Beurteilung der Mediane (Patienten: 151 mg/dl, Kontrollen: 152 mg/dl) allein eine solche Aussage nicht zulassen würde.

Obwohl die Differenz der Medianwerte für Gesamt-Cholesterin und LDL-Cholesterin zwischen Patienten und Kontrollen nur gering ist, zeigt sich doch bei den Patienten in höherer Frequenz die Hypercholesterinämie (37 %) im Vergleich zu den Kontrollen (24 %). Diese Differenz spiegelt sich auch in dem hohen prozentualen Anteil von Personen mit erhöhtem atherogenem LDL-Cholesterin bei den Patienten (25 %) im Vergleich zu den Kontrollen (14 %) wieder.

Von besonderem Interesse war das Verhalten des antiatherogenen HDL-Cholesterins sowie dessen Aufteilung in HDL₂- und HDL₃-Cholesterin bei Patienten und Kontrollen. Für HDL-Cholesterin ergibt die Auswertung, ebenso wie für HDL₂- und HDL₃-Cholesterin, geringfügig höhere Werte bei dem Kontrollkollektiv als bei dem Patientenkollektiv (Abb. 3.28).

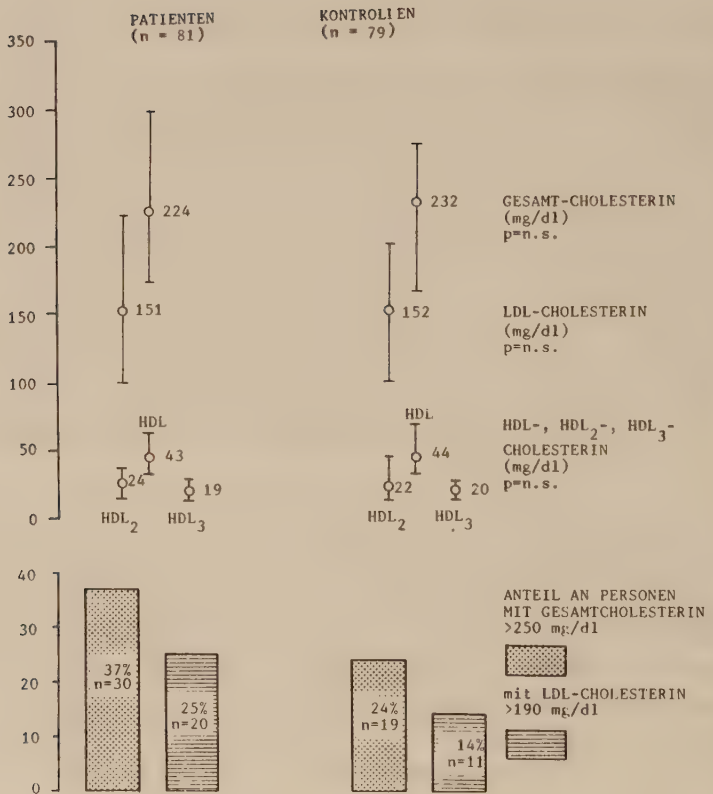


Abb. 3.28 Cholesterin

Die Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen beiden Kollektiven hinsichtlich der fraglichen Variablen war negativ.

3.2.2.2. Triglyceride, HDL-Triglyceride:

Ebenso wie für Gesamt-Cholesterin und das an die verschiedenen Serumsubfraktionen gebundene Cholesterin zeigen sich auch für die entsprechenden Triglyceridkonzentrationen deutliche Unterschiede (Abb. 3.29).

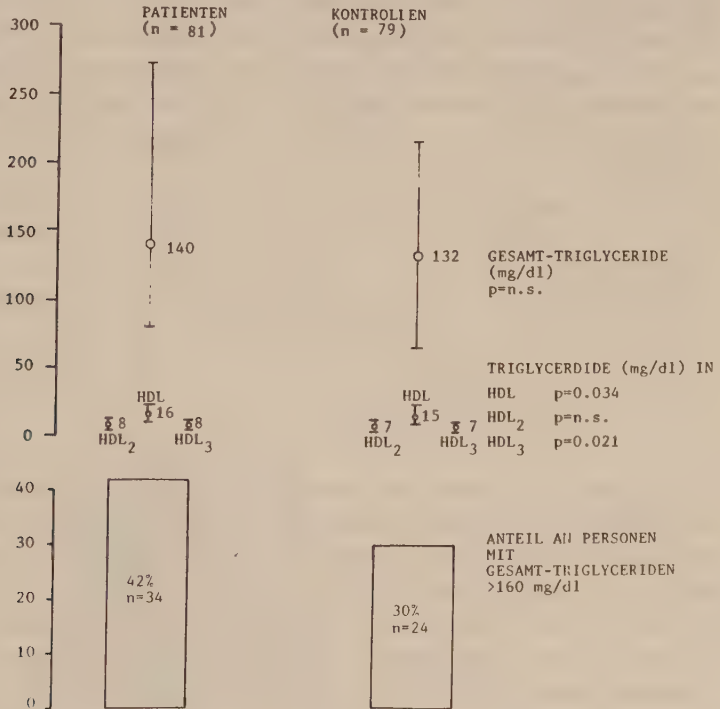


Abb. 3.29 Triglyceride

Die Gesamt-Serumtriglyceride lagen bei den Patienten um 8 mg/dl höher als bei den Kontrollpersonen (Medianwerte), bei denen diese Streubreite im 10.- bis 90.-Perzentilenbereich auch deutlich geringer war und niedriger lag. Auch der Anteil derjenigen, die über 160 mg/dl Serum-Triglyceride hatten, lag bei den Patienten mit 34 (42 %) um 12 % höher als bei den Kontrollen (24 = 30 %).

Parameter	10. Perz.	Median	90. Perz.
HDL-Triglyceride (Patienten)	10 mg/dl	16 mg/dl	23 mg/dl
HDL-Triglyceride (Kontrollen)	9 mg/dl	15 mg/dl	23 mg/dl
HDL ₂ -Triglyceride (Patienten)	5 mg/dl	8 mg/dl	13 mg/dl
HDL ₂ -Triglyceride (Kontrollen)	4 mg/dl	7 mg/dl	12 mg/dl
HDL ₃ -Triglyceride (Patienten)	5 mg/dl	8 mg/dl	12 mg/dl
HDL ₃ -Triglyceride (Kontrollen)	4 mg/dl	7 mg/dl	10 mg/dl

Tab. 3.7 Triglyceride in den HDL

Die in Tab. 3.7 wiedergegebenen deutlichen Differenzen der an die Serumsfraktionen gebundenen Triglyceride, die jeweils für die Patientengruppe höher liegen als für die Kontrollgruppe, hatten für HDL-Triglyceride eine Signifikanz von $p = 0.034$, für HDL₂-Triglyceride ein $p = 0.07$ und für HDL₃-Triglyceride sogar ein $p = 0.021$, ermittelt im Rangsummensignifikanztest (Mann-Whitney-Test) (Abb. 3.29).

Für die HDL₃-Triglyceride gibt das Histogramm in Abb. 3.30 die Häufigkeitsverteilung für Patienten und Kontrollen wieder. Es war hier zu prüfen, ob der gefundene Unterschied daraus resultierte, daß bei den Patienten ein höherer Anteil mit erhöhten Triglyceridwerten vorhanden war. Dies geschah, indem für Personen mit Triglyceridwerten oberhalb 160 mg/dl die Signifikanzprüfung noch einmal gesondert durchgeführt wurde. Es fand sich hier für die Patienten ein Median von 10,4 mg/dl gegenüber 7,7 mg/dl bei den Kontrollpersonen und auch die Signifikanzprüfung war mit $p = 0,0408$ weiterhin positiv.

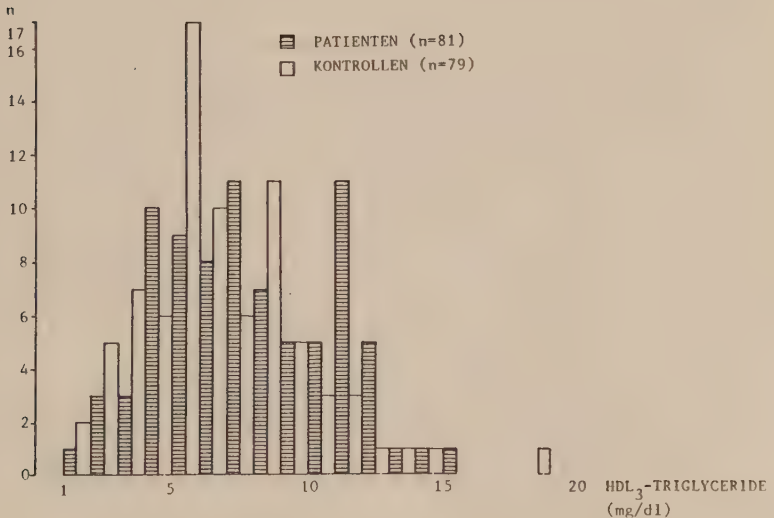


Abb. 3.30 Verteilung der HDL₃-Triglyceride bei Patienten und Kontrollen

3.2.2.3. Phospholipide, HDL-Phospholipide:

Die aufwendige Untersuchung der Phospholipidkonzentrationen in den für diese Arbeit präparierten Serumfraktionen blieb, was Unterschiede von Patienten und Kontrollen angeht, weitgehend ergebnislos (Abb. 3.31). Es sei festgehalten, daß die

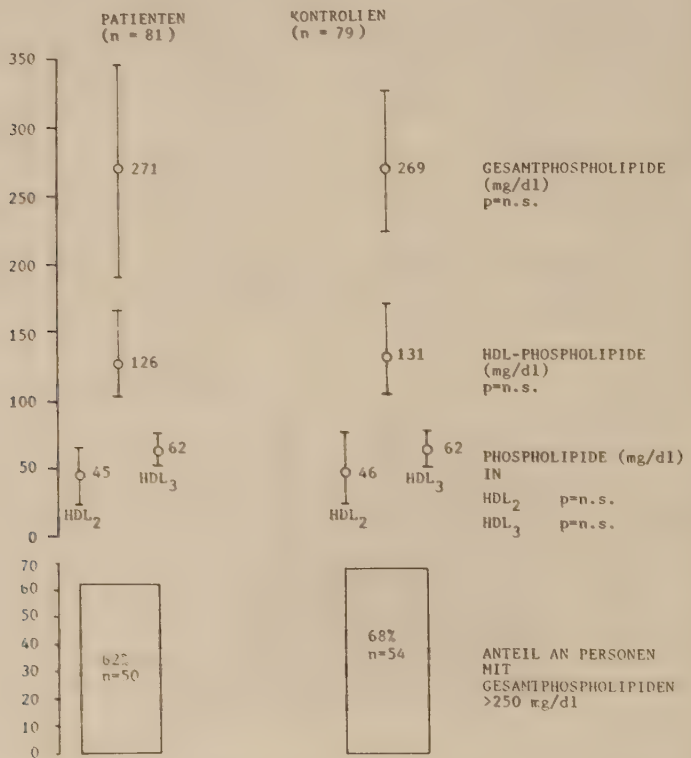


Abb. 3.31 Phospholipide

Streubreite der Werte im Bereich von 10. bis 90. Perzentile bei der Patientengruppe mit 157 mg/dl auffällig über dem entsprechenden Wert von 104 mg/dl liegt, der bei der Kontroll-

gruppe gefunden wurde. Die Streubreite der Patienten beträgt also das 1,5-fache des entsprechenden Wertes bei den Kontrollen. Die Signifikanzprüfung im Mann-Whitney-Test blieb ohne auffällige Ergebnisse.

Während für die Bestimmung des Cholesterins und der Triglyceride in HDL_2 und HDL_3 die Summe der gefundenen Werte jeweils in etwa den im Gesamt-HDL gefundenen Wert ergaben (Ausbeute für Cholesterin: 97,8 %, Ausbeute für Triglyceride: 98,9 %), lagen die Verluste für die in denselben Fraktionen bestimmten Phospholipide höher: Es ergab sich eine Ausbeute von nur 84,7 % verglichen mit den in Gesamt-HDL gefundenen Phospholipiden. Dies mag seine Ursache in der Tatsache finden, daß hier letztendlich freies anorganisches Phosphat bestimmt wird, für dessen Messung besonders phosphatarmer Quarzglas-Reagenzgläser Verwendung finden. Möglicherweise besteht zu der Quarzglasoberfläche eine besonders hohe Affinität, sodaß die resultierende Adhäsion dem Test einen Teil des freien Phosphates entziehen könnte. Eine weitere Erklärung könnte darin bestehen, daß die Anwesenheit der hohen Salzkonzentrationen, die erst nach dem Ultrazentrifugen-Trennschritt in den Proben vorhanden sind, die Molybdat-Vanadat-Farbreaktion stören könnten. Hierfür spricht die Tatsache, daß Verluste in dem salzfreien jeweils mitgemessenen Kontrollserum nicht zu verzeichnen sind.

Die Abbildung 3.32 zeigt die Lipidkomposition in den einzelnen untersuchten Serumfraktionen, wie sie für die Gesamtheit der untersuchten männlichen Probanden ($n = 160$) gefunden wurden, und in den danebenstehenden Säulen die entsprechende Verteilung getrennt für Patienten und Kontrollen. Es zeigt sich hier, wie bereits in 3.2.2.1. - 3.2.2.3. gezeigt, daß nennenswerte Unterschiede für beide Kollektive nicht bestehen. Der Anteil des HDL-Cholesterins ist zu einem größeren Teil an HDL_2 gebunden, während in HDL_3 mehr Phospholipide vorhanden sind, als in HDL_2 . Der Anteil der Triglyceride ist für beide Subfraktionen mit 8 - 12 % nahezu gleich.

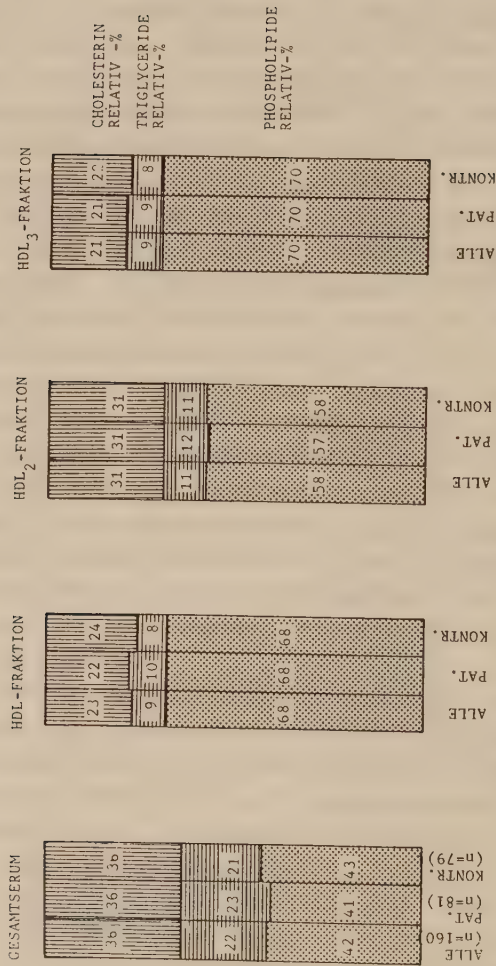


Abb. 3.32 Lipidkomposition der Serumfraktionen

3.2.2.4. Hyperlipoproteinämien

Wie die Resultate der vergleichenden Untersuchungen für Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyceride in 3.2.2.1. und 3.2.2.2. bereits vermuten lassen, zeigen sich auch für die Häufigkeiten der einzelnen Hyperlipoproteinämien, deren Klassifikation ja aufgrund dieser Parameter vorgenommen wird, deutliche Unterschiede für Patienten und Kontrollen (Abb. 3.33). Die Häufigkeitsverteilung der Kontrollpersonen entspricht in etwa dem, was für die Patienten zum Zeitpunkt Rehabilitationsentlassung erreicht gewesen war (vgl. Abb. 3.13 und 3.14) und in den folgenden 1 bis 2 Jahren bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung auf das in Abb. 3.33 wiedergegebene Ergebnis zurückging.

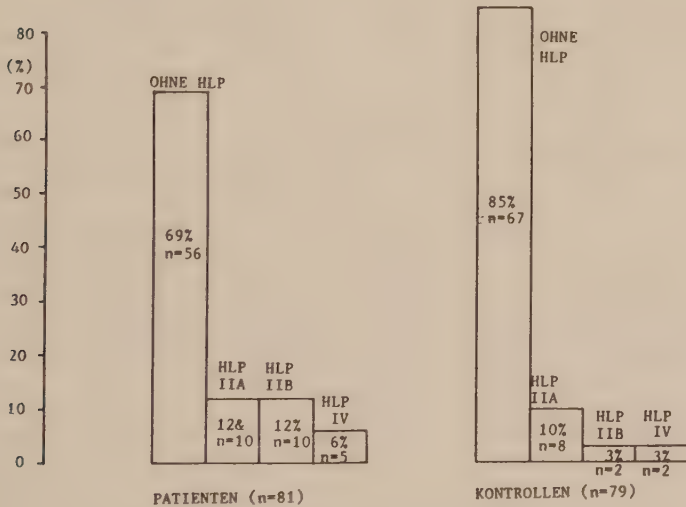


Abb. 3.33 Hyperlipoproteinämien

Auffällig ist der nahezu gleiche Anteil an HLP Typ II A bei den Patienten (12 %) und Kontrollpersonen (10 %) im Gegensatz zu den mit hohen Triglyceriden einhergehenden Hyperlipoproteinämien (Typ II B, IV), die bei den Kontrollpersonen, in Korrespondenz

zu den in Abb. 3.29 wiedergegebenen Ergebnissen für die Triglyceridkonzentrationen, deutlich unterrepräsentiert sind.

3.2.2.5. Apo HDL, Apo A-I, Apo A-II:

Für alle drei Parameter finden sich geringfügig höhere Werte bei den Kontrollpersonen (Abb. 3.34).

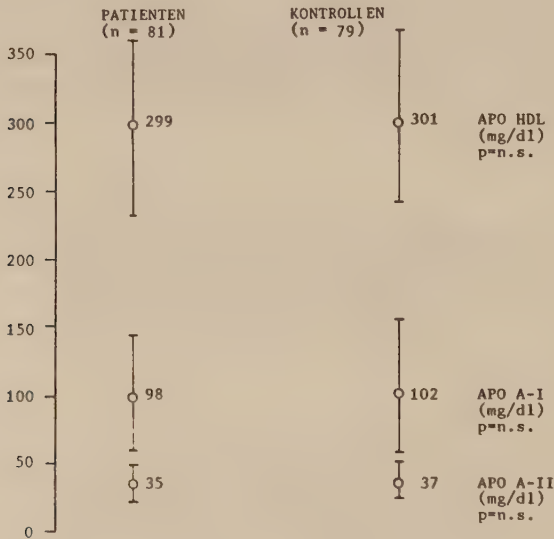


Abb. 3.34 Apo HDL, Apo A-I, Apo A-II

Wie bereits oben besprochen (2.2.7.), findet die Tatsache, daß für Apo HDL mehr gemessen wird als die Summe der beiden in dieser Lipoproteinfraktion in der Hauptsache vertretenen Apo A-I und -II ihre Erklärung im Vorhandensein weiterer, hier miterfaßter Proteinanteile in HDL. Hinzu kommt, daß beide Größen mit unterschiedlichen Labormethoden, die zur Verfügung standen - Apo HDL: Laser-Nephelometrie; Apo A-I, -II: Radiale Immundiffusion - gemessen wurden.

3.2.2.6. Apo B:

Auch wenn bei Vergleich der Medianwerte die Kontrollen hier um geringe 2 mg/dl höher liegen, so zeigt sich doch bei Berücksichtigung der Gesamtverteilung, daß die Patienten insgesamt die höheren Apo B-Werte hatten (Abb. 3.35).

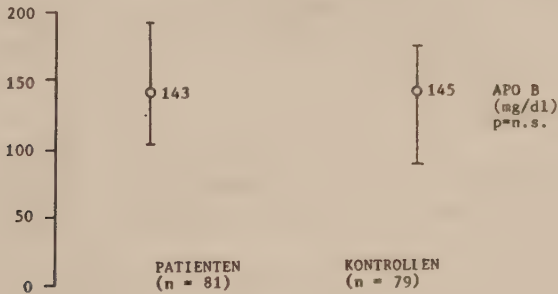


Abb. 3.35 Apo B

Tabelle 3.8 enthält diejenigen Variablen, mit denen eine signifikante Korrelation ermittelt wurde.

		Cholesterin in Serum				Trigl. in Serum	Phospholipide in Serum				Lp (a)	LDL-Chol.
		HDL	HDL ₂	HDL ₃			HDL	HDL ₂	HDL ₃			
Apo HDL	r	0,4071	0,6640	0,5548	0,6276	-0,0234	0,4045	0,5066	0,4788	0,4059	0,0770	0,2763
	p	0,001	0,001	0,001	0,001	0,418	0,001	0,001	0,001	0,001	0,247	0,006
Apo A-I	r	0,1087	0,2638	0,1737	0,0830	-0,1620	-0,0578	0,1766	0,2426	0,3087	-0,0377	0,1008
	p	0,167	0,009	0,061	0,231	0,074	0,304	0,057	0,015	0,003	0,369	0,185
Apo A-II	r	0,1866	0,2961	0,2047	0,2581	-0,1381	0,0738	0,2318	0,2197	0,2651	0,0216	0,1696
	p	0,048	0,004	0,033	0,010	0,109	0,256	0,019	0,024	0,008	0,424	0,065
Apo B	r	0,6949	-0,0927	-0,1242	-0,0662	0,2689	0,3586	-0,0130	-0,0631	0,0826	0,2588	0,6970
	p	0,001	0,205	0,135	0,279	0,008	0,001	0,454	0,288	0,232	0,010	0,001

Tab. 3.8 Korrelation der Apo-Proteine

Es zeigt sich, daß eine Korrelation zwischen der Konzentration von Apo HDL und dem Serumcholesterin gegeben ist, was auch für die Komponenten HDL₂ und HDL₃ zutrifft, daß aber bei einer

genauen Analyse des Lipidanteils Cholesterin in Beziehung zu den Apo-Proteinen A-I und A-II keine Korrelation mehr gegeben ist. Dies besagt, daß diese beiden spezifischen Apo-Proteine bei gleicher Masse mit ganz unterschiedlichen Mengen an Cholesterin beladen sein können; die trifft auch für die Phospholipide zu. Auch hier besteht keine gesicherte lineare Beziehung zwischen Lipidanteil und den einzelnen Apo-Proteinen A-I, A-II und B.

3.2.2.7. Lp (a):

Der Parameter, für den bei der vorliegenden Untersuchung der deutlichste Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen gefunden wurde, ist das Lp (a).

Auffällig ist, daß keine Korrelationen mit anderen Lipid- und Proteinanteilen gefunden wurden. Abb. 3.36 zeigt die Verteilung von 10. bis 90. Perzentile und die Medianwerte. Der Anteil an Personen, die Lp (a) > 30 mg/dl haben, liegt für die Patienten mit 34 (42 %) doppelt so hoch wie für die Kontrollen, bei denen nur 17 Personen (21 %) über diesem Schwellenwert liegen.

Im Mann-Whitney-Rangsummentest betrug die Signifikanz $p = 0,0129$.

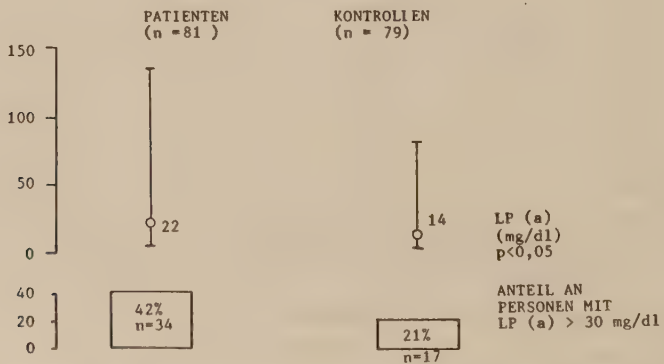


Abb. 3.36 Lp (a)

Auch für Lp (a) wird, wie bereits oben für die HDL₃-Triglyceride, die Häufigkeitsverteilung im Histogramm (Abb. 3.37) dargestellt. Es wird hier deutlich, daß im Bereich < 30 mg/dl der Anteil an Kontrollen überwiegt, während der Bereich > 30 mg/dl von den Patienten dominiert wird.

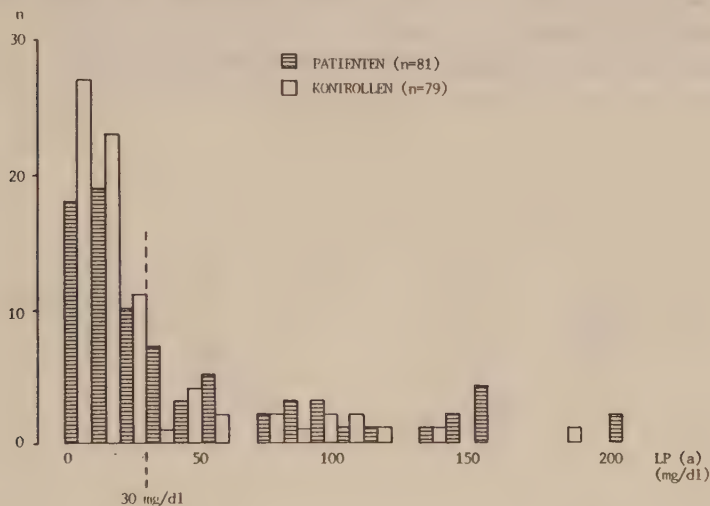


Abb. 3.37 Lp (a)

Es war von Interesse, zu prüfen, inwieweit der isolierte Risikofaktor erhöhtes Lp (a) in Beziehung stand zum Ausprägungsgrad der Koronarsklerose. Es fand sich eine schwache, aber signifikante Korrelation mit Score 2. Für Triglyceride in HDL₂ und HDL₃, Apo B und den Risikoscore wurden schwache signifikante Korrelationen gefunden.

Tabelle 3.9 enthält die Variablen, mit denen Lp (a) signifikante Korrelation zeigte und die Scores.

		Triglyceride in		Apo B	Angiographiebewertung				Risiko-Score
		HDL ₂	HDL ₃		Score 1	Score 2	Score 3	Score 4	
Lp (a)	r	-0,2172	-0,2377	0,2588	0,0220	0,2131	0,1028	0,1710	0,1954
	p	0,026	0,016	0,010	0,423	0,028	0,180	0,063	0,040

Abb. 3.9 Korrelationen von Lp (a)

3.2.2.8. Kombinierte Parameter:

Im folgenden sind eine Reihe von Quotienten aus verschiedenen Lipid-, Lipoprotein- und Apo-Proteinparametern und deren Werteverteilung für Patienten und Kontrollen dargestellt, von denen in einigen Arbeiten, wie bereits weiter oben erwähnt, eine bessere Aussagekraft hinsichtlich Atheroskleroserisiko oder Korrelation mit angiographisch gefundenen Veränderungen an den Koronargefäßen ermittelt worden war (Abb. 3.38 - 3.44).

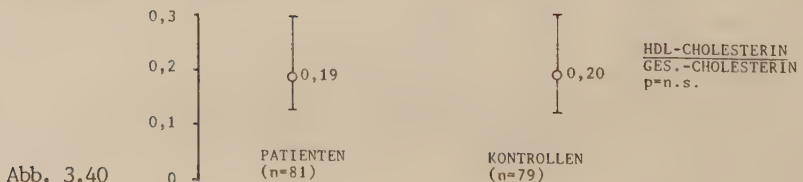
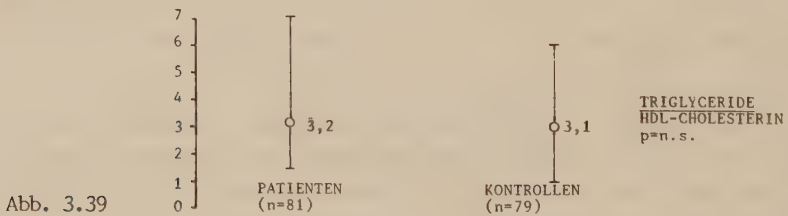
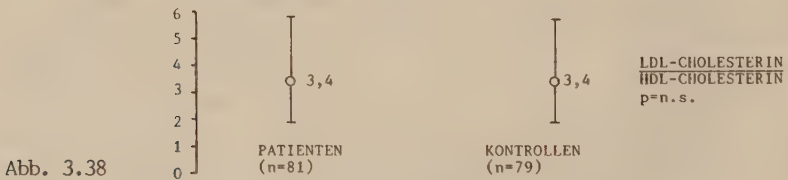




Abb. 3.41

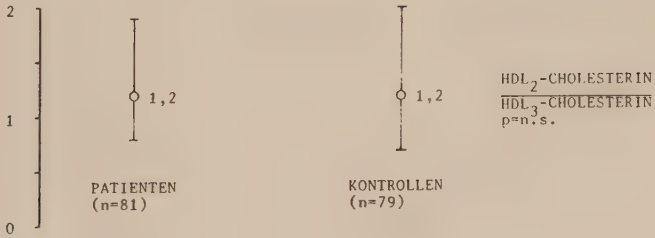


Abb. 3.42

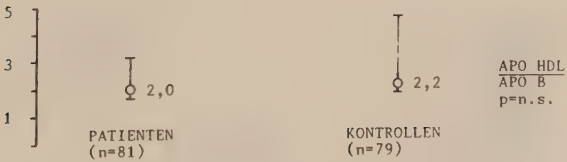


Abb. 3.43



Abb. 3.44

3.2.2.9. Arterielle Hypertonie:

Deutlich liegt der Anteil der Hypertoniker (RR > 160/95 und/oder antihypertensive Therapie) bei den Patienten mit 83,9 % (n = 68) um 42,1 % über dem der Kontrollen (41,8 % / n = 33). Wie bereits nach den Daten aus Tab. 3.6 zu erwarten, liegt auch der relative Anteil der Hypertoniker mit medikamentöser Therapie bei den Patienten mit 69 % (n = 47) erheblich über dem relativen Anteil medikamentös Therapierter bei den Kontrollen (24 % / n = 8) (Abb. 3.45).

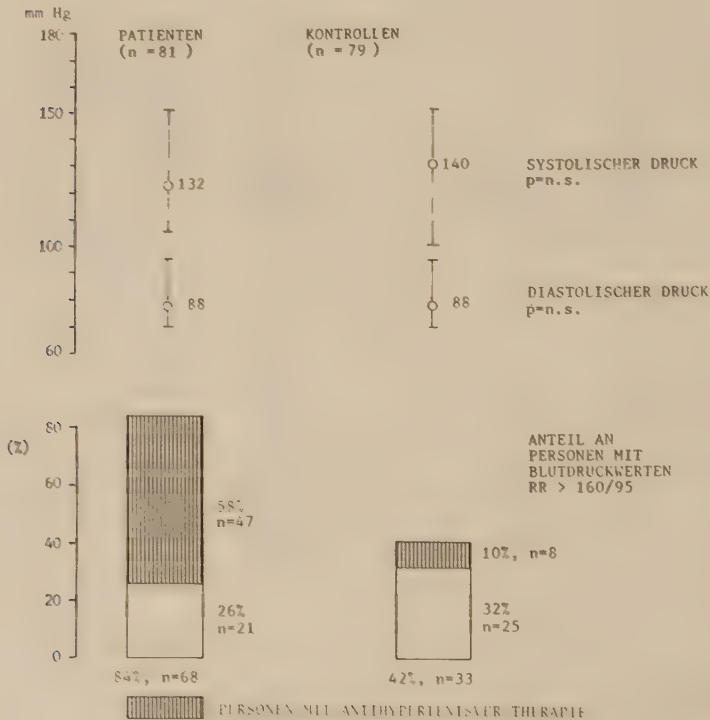


Abb. 3.45 Arterielle Hypertonie und ihre medikamentöse Therapie

3.2.3. Risikofaktoren zweiter Ordnung

3.2.3.1. Hyperurikämie:

Bezüglich der Serumharnsäurekonzentration ist der Anteil an Personen mit pathologischen Werten und/oder unter entsprechender Therapie mit 42 % (n = 33) bei den Kontrollen um 5,5 % höher als bei den Patienten, die in dieser Gruppe 36,5 % (n = 30) haben (Abb. 3.46).

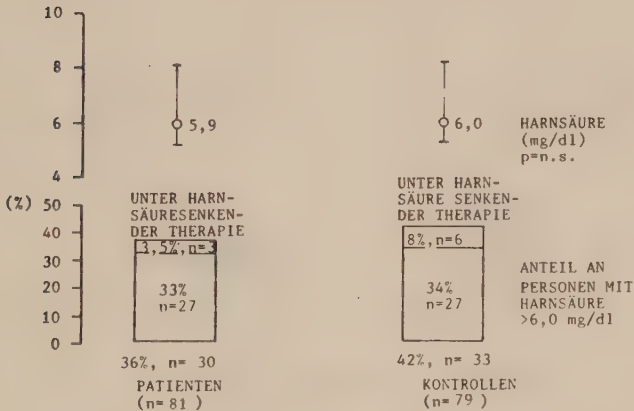


Abb. 3.46 Hyperurikämie

Der relative Anteil an unter Harnsäure senkender Therapie stehenden Personen aus dieser Gruppe ist mit 18 % (n = 6) um 8 % höher als bei den Patienten (10 % / n = 3).

3.2.3.2. Blutzucker, Diabetes mellitus:

Um 3,5 % höher liegt der Teil der diabetischen Patienten (12,5 % / $n = 10$) mit oder ohne antidiabetischer Therapie als bei den Kontrollen (9 % / $n = 7$) (Abb. 3.47).

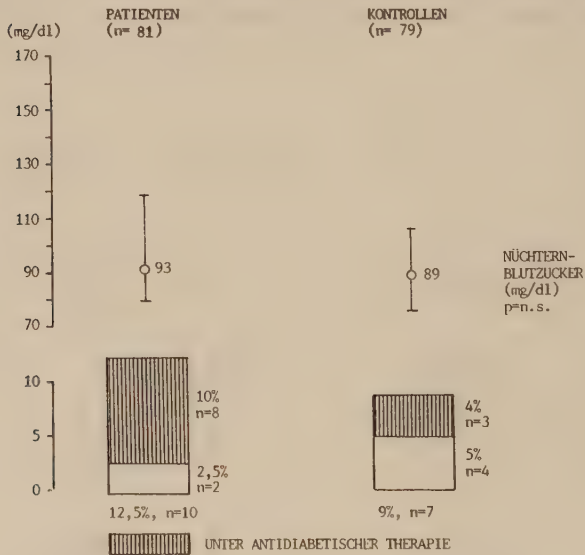


Abb. 3.47 Diabetes mellitus

Auch der relative Anteil der in dieser Gruppe unter antidiabetischer medikamentöser Therapie befindlichen Personen ist mit 80 % ($n = 8$) um 37,3 % höher als bei den Patienten (42,8 % / $n = 3$).

3.2.3.3. Gewicht / Übergewicht:

Patienten und Kontrollen unterscheiden sich weder hinsichtlich des Broca-Index (116 bzw. 117) noch hinsichtlich des Anteils an Übergewichtigen (Broca-Index > 110):

54 Patienten (67 %) bzw. 63 Kontrollpersonen (70 %).

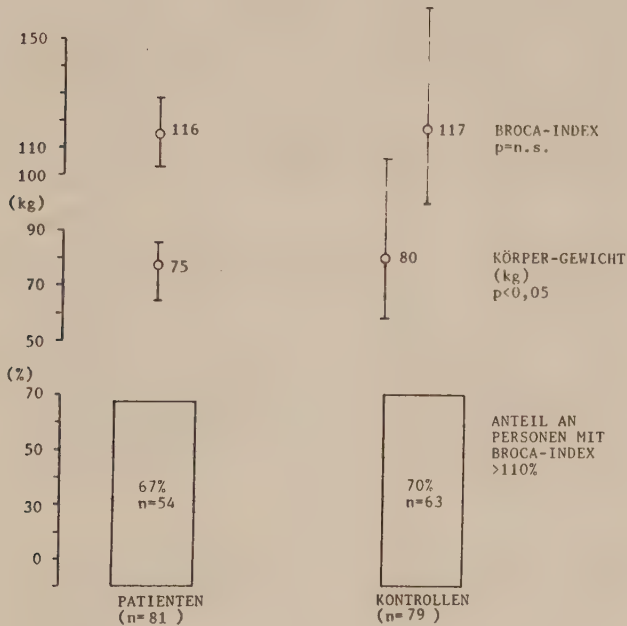


Abb. 3.47 Gewicht / Übergewicht

Lediglich die Streubreite der Werte zwischen 10. und 90. Perzentile liegt, wie in Abb. 3.47 ersichtlich, bei den Kontrollen fast dreimal so hoch wie bei den Patienten.

3.2.4. Korrelationsprüfung der verschiedenen Parameter mit dem Risikoscore und den Angiographiescores

Es war zu prüfen, inwieweit zwischen den gemessenen Laborparametern und den in den 4 Bewertungsscores dokumentierten angiographischen Veränderungen der Koronararterien der Patienten signifikante lineare Korrelationen vorlagen. Diese Untersuchung verlief im wesentlichen negativ. Ausnahmen machen das Lp (a), das mit Score 2 eine signifikante Korrelation von $r = 0,2131$ (Pearson-Korrelationskoeffizient, $p < 0,05$) aufweist und der Quotient aus HDL₂-Cholesterin und HDL₃-Cholesterin, dessen Korrelationskoeffizient für den Vergleich mit Score 1 $r = 0,216$ ($p < 0,05$) beträgt (Abb. 6.25).

Hingegen gibt es für eine Vielzahl von Parametern bzw. von aus deren Kombination gewonnenen Variablen erheblich bessere Ergebnisse für die Korrelationsprüfung mit dem Risikoscore (Tab. 3.10). Es sollen hier nur diejenigen mit den deutlichsten Resultaten hervorgehoben werden wie: Triglyceride im Serum/ HDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin/ Gesamt-Cholesterin, HDL-Phospholipide/ Gesamt-Cholesterin, Apo B, diastolischer Blutdruck und der Broca-Index - sämtliche Messungen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung; diese hatten alle Korrelationskoeffizienten von nahezu $r = 0,5$ ($p < 0,01$).

Die im Anhang wiedergegebenen Punktwolken-Diagramme (Abb. 6.1-6.24) geben für diese Ergebnisse eine anschauliche Darstellung. Sie enthalten in der Abszisse bis auf vier Ausnahmen (Abb. 6.25 - 6.28) den Risikoscore und in der Ordinate die jeweils geprüfte Variable. Es finden sich Angaben zum Zeitpunkt (NU = Nachuntersuchung). Korrelationskoeffizient (= r) und Signifikanz (= p) stehen jeweils in der Unterzeile. In die Punktwolke ist die rechnerisch ermittelte Regressionsgerade eingetragen, auf die sich die Korrelationskoeffizienten beziehen.

Parameter	Zeitpunkt	r	p
Cholesterin im Serum	RA	0,1654	n.s.
	NU	0,3734	<0,01
HDL-Cholesterin	RA	0,2911	<0,01
	NU	0,2320	<0,05
LDL-Cholesterin	RA	0,1134	n.s.
	NU	0,3201	<0,01
Triglyceride	RA	0,3053	<0,01
	NU	0,4648	<0,01
Phospholipide	NU	0,1759	n.s.
LDL-Cholesterin : HDL-Cholesterin	RA	0,2780	<0,01
	NU	0,4099	<0,01
Triglyceride : HDL-Cholesterin	RA	0,2848	<0,01
	NU	0,4033	<0,01
HDL-Cholesterin : Gesamt-Cholesterin	RA	-0,3421	<0,01
	NU	-0,4496	<0,01
HDL-Phospholipide : Gesamt-Cholesterin	NU	-0,4768	<0,01
HDL ₂ -Cholesterin : HDL ₃ -Cholesterin	NU	-0,3136	<0,01
Apo HDL	NU	0,0323	n.s.
Apo B	NU	0,4202	<0,01
Apo A-I	NU	0,0200	n.s.
Apo A-II	NU	-0,0533	n.s.
Apo HDL : Apo B	NU	-0,3080	<0,01
Apo A-I : Apo A-II	NU	0,1062	n.s.
Lp (a)	NU	0,1954	<0,05
Systolischer Blutdruck	RA	-0,0171	n.s.
Diastolischer Blutdruck	RA	0,0030	n.s.
Systolischer Blutdruck	NU	0,2520	<0,05
Diastolischer Blutdruck	NU	0,4475	<0,01
Serum-Harnsäure	RA	0,3611	<0,01
	NU	0,3590	<0,01
Serum-Glucose	RA	0,1204	n.s.
	NU	0,1627	n.s.
Broca-Index	RA	0,3492	<0,01
	NU	0,4233	<0,01
Score 1	NU	-0,0291	n.s.
Score 2	NU	-0,0185	n.s.
Score 3	NU	0,0482	n.s.
Score 4	NU	0,0108	n.s.

Tab. 3.10 Korrelation einzelner Parameter mit dem Risikoscore

r = Korrelationskoeffizient

p = Signifikanz

RA = Rehabilitationsanfang

NU = Nachuntersuchung

3.2.5. Durchführung des Rang-Summen-Signifikanztests (Mann-Whitney-Test) für alle Parameter, getrennt für hohe Schweregrade der einzelnen Angiographiescores

Nachdem oben (3.2.4.) bereits festgestellt wurde, daß die Korrelationsprüfung der einzelnen gemessenen Variablen mit den die angiographischen Koronargefäßschädigungen dokumentierenden Scores 1 - 4 im wesentlichen ergebnislos verlaufen war, soll im folgenden der Versuch wiedergegeben werden, durch selektive Prüfung nur der im jeweiligen Score als schwer erkrankt ermittelten Hälfte der Patienten auf signifikante Differenz gegenüber dem Gesamtkontrollkollektiv ein möglicherweise deutlicheres Ergebnis zu erzielen als die Prüfung Gesamtpatienten versus Gesamtkontrollen ergeben hat und wie es in den Abbildungen unter 3.2.2. und 3.2.3. bereits wiedergegeben ist.

Tabelle 3.11 faßt die Ergebnisse dieser weiteren Untersuchungen zusammen. In den Spalten 1 und 2 sind zum Vergleich die Ergebnisse der Signifikanzprüfung Gesamtpatienten versus Gesamtkontrollen wiedergegeben. Die Spalte 3 und 4 enthalten die entsprechenden Daten für diejenigen 33 Patienten, die an einer 3-Gefäß-Erkrankung litten. In Spalte 5 und 6 sind die 41 Patienten enthalten, deren Score 2 > 9 war. Spalte 7 und 8 enthalten die 38 Patienten, deren Score 3 mehr als 5 beträgt und in Spalte 9 und 10 finden sich die 43 Patienten mit Score 4 Werten > 5,97. In Spalte 11, getrennt durch einen Doppelbalken, sind im Vergleich die Mediane des Gesamtkontrollkollektivs wiedergegeben.

Alter	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11	
	A l l e		P a t i e n t e n		P a t i e n t e n m i t		3-Gefäß-Erkrank.		P a t i e n t e n m i t		hohem Score 2		P a t i e n t e n m i t		hohem Score 3		P a t i e n t e n m i t		hohem Score 4		K o n t r o l l e n	
	Median	p	Median	p	Median	p	Median	p	Median	p	Median	p	Median	p	Median	p	Median	p	Median	p	Median	p
Serum-Cholesterin	52,5	0,64	53,5	0,369	52,2	0,925	54,5	0,457	52,8	0,964	52,7		52,8	0,964	52,7		52,8	0,964	52,7		52,7	
LDL-Cholesterin	224	0,557	240	0,272	246	0,021	230	0,577	240	0,267	233		230	0,577	240	0,267	233		233		233	
HDL-Cholesterin	151	0,797	157	0,408	163	0,041	151	0,631	157	0,428	152		151	0,631	157	0,428	152		152		152	
HDL-2-Cholesterin	43	0,90	45	0,987	45	0,630	45	0,749	43	0,893	44		45	0,749	43	0,893	44		44		44	
HDL-3-Cholesterin	24	0,65	25	0,443	24	0,517	25	0,474	24	0,991	22		25	0,474	24	0,991	22		22		22	
Triglyceride im Serum	19	0,73	18	0,099	20	0,273	19	0,450	19	0,671	20		19	0,450	19	0,671	20		20		20	
Triglyceride im Serum	140	0,109	154	0,028	134	0,334	125	0,543	140	0,163	132		125	0,543	140	0,163	132		132		132	
HDL-Triacylglyceride	16	0,034	20	0,0006	16	0,059	16,5	0,022	16	0,047	15		16,5	0,022	16	0,047	15		15		15	
HDL-2-Triacylglyceride	8,1	0,075	10,4	0,0018	8,8	0,085	8,8	0,083	8,6	0,115	7,2		8,8	0,083	8,6	0,115	7,2		7,2		7,2	
HDL-3-Triacylglyceride	8,1	0,021	9,7	0,0011	8,0	0,097	8,1	0,077	8,4	0,032	6,7		8,1	0,077	8,4	0,032	6,7		6,7		6,7	
Phospholipide im Serum	272	0,674	277	0,919	280	0,929	259	0,472	260	0,496	269		259	0,472	260	0,496	269		269		269	
HDL-Phospholipide	126	0,678	128	0,967	128	0,864	126	0,637	126	0,513	131		126	0,637	126	0,513	131		131		131	
HDL-2-Phospholipide	45	0,929	46	0,316	45	0,638	46	0,606	44	0,912	46		46	0,606	44	0,912	46		46		46	
HDL-3-Phospholipide	62	0,716	62	0,987	62	0,382	62	0,660	62	0,652	62		62	0,660	62	0,652	62		62		62	
Apo HDL	299	0,774	293	0,332	301	0,280	295	0,543	293	0,543	301		295	0,543	293	0,543	301		301		301	
Apo A-I	98	0,465	98	0,397	98,4	0,707	106	0,800	102	0,506	102		106	0,800	102	0,506	102		102		102	
Apo A-II	35	0,249	33	0,089	35,1	0,313	35	0,267	33	0,134	37		35	0,267	33	0,134	37		37		37	
Apo B	143	0,164	150	0,065	150	0,050	149	0,075	147	0,096	145		149	0,075	147	0,096	145		145		145	
LDL-Chol. : HDL-Chol.	3,4	0,890	3,5	0,738	3,7	0,360	3,4	0,991	3,5	0,666	3,4		3,4	0,991	3,5	0,666	3,4		3,4		3,4	
Triglyceride : HDL-Chol.	3,2	0,219	3,5	0,108	3,3	0,525	2,9	0,738	3,3	0,258	3,1		2,9	0,738	3,3	0,258	3,1		3,1		3,1	
HDL-Chol. : Cholesterin	0,56	0,680	0,19	0,536	0,18	0,410	0,18	0,903	0,18	0,506	0,2		0,18	0,903	0,18	0,506	0,2		0,2		0,2	
HDL-2-Chol. : HDL-3-Chol.	0,191	0,829	1,25	0,197	1,14	0,859	1,17	0,496	1,13	0,762	1,2		1,17	0,496	1,13	0,762	1,2		1,2		1,2	
HDL-Phosphol. : Chol.	1,17	0,355	0,57	0,407	0,49	0,054	0,54	0,361	0,5	0,200	0,6		0,49	0,361	0,5	0,200	0,6		0,6		0,6	
Apo HDL : Apo B	1,98	0,114	1,77	0,0408	1,89	0,073	1,8	0,059	1,89	0,080	2,2		1,8	0,059	1,89	0,080	2,2		2,2		2,2	
Apo A-I : Apo A-II	2,7	0,952	2,8	0,540	2,7	0,960	2,8	0,524	2,78	0,715	2,8		2,8	0,524	2,78	0,715	2,8		2,8		2,8	
Lp (a)	22	0,0129	14	0,684	24	0,015	19,5	0,105	21	0,065	14,4		19,5	0,105	21	0,065	14,4		14,4		14,4	
Systol. Blutdruck	132	0,406	131	0,521	132	0,282	132	0,660	132	0,418	140		132	0,660	132	0,418	140		140		140	
Diastol. Blutdruck	88	0,580	88	0,253	89	0,957	89	0,912	89	0,982	88		89	0,912	89	0,982	88		88		88	
Hararsäure	5,9	0,858	6,2	0,817	6,2	0,930	5,8	0,480	6,0	0,715	5,9		5,8	0,480	6,0	0,715	5,9		5,9		5,9	
Glucose	93	0,987	93	0,0093	94	0,027	94	0,035	93	0,036	89		94	0,035	93	0,036	89		89		89	
Broca-Index	115	0,182	115	0,267	114	0,057	112	0,067	114	0,096	117		112	0,067	114	0,096	117		117		117	

Tab. 3.11

Signifikanztests - getrennt für nach Maßgabe der Scores besonders schwer erkrankte Patienten

Eine verbesserte Aussage, die ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ erreicht bzw. ein solches Signifikanzniveau auf $p < 0,01$ erhöht, findet sich gegenüber der vergleichenden Untersuchung Gesamtpatienten versus Gesamtkontrollen für:

- Gesamt-Cholesterin und LDL-Cholesterin bei den gemessen an Score 2 schwer Erkrankten,
- HDL₃-Cholesterin, Gesamt-, HDL-, HDL₂- und HDL₃-Triglyceride für Patienten mit einer 3-Gefäß-Erkrankung.
- Apo B bei den nach Score 2 besonders schwer erkrankten und grenzwertig in allen anderen Scores.
- HDL-Phospholipide : Gesamt-Cholesterin grenzwertig bei allen Scores.
- Apo HDL : Apo B bei Patienten mit einer 3-Gefäß-Erkrankung und grenzwertig in den übrigen Scores.
- Serumglucose in allen Scores.
- Broca-Index grenzwertig bei den nach Score 2 bis Score 4 besonders schwer erkrankten Patienten.

4. DISKUSSION

Die vorliegende Arbeit versucht, auf die Frage Antwort zu finden, inwieweit Maßnahmen der Frührehabilitation im Anschluß an die stationäre Behandlung des Myokardinfarktes die Risikofaktoren bessern konnten, die üblicherweise als Parameter der koronaren Herzkrankheit bezeichnet werden. Weiter war zu klären, inwieweit die jeweils erreichte Besserung sich als Langzeiteffekt halten ließ. Schließlich war die Frage zu beantworten, ob zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 18 Monate nach Kurende zwischen dem Patientenkollektiv und einem klinisch herzgesunden Kontrollkollektiv gleicher Alters- und Geschlechtsstruktur signifikante Unterschiede hinsichtlich der gemessenen Risikoparameter der koronaren Herzkrankheit bestanden.

Außerdem wurde der Versuch unternommen, die einzelnen Fettstoffwechselparameter in Beziehung zu setzen mit dem Grad der atherosklerotischen Schädigung des koronaren Gefäßnetzes. Der Grad der koronaren Schädigung war bei allen Patienten mit Hilfe von vier verschiedenen Modellen (117) durch quantitative Bewertung der Coronarangiographien zahlenmäßig erfaßt worden.

Zur Klärung aller dieser Fragen wurden 81 männliche Patienten, die sich in der stationären Rehabilitation der Wannseeklinik/BfA in Berlin befunden hatten, etwa 18 Monate nach Entlassung aus dieser Behandlung hinsichtlich ihrer Risikofaktoren befragt und nachuntersucht. Im gleichen Zeitraum wurden unter der gleichen Fragestellung und mit dem gleichen methodischen Instrumentarium 79 männliche Kontrollpersonen, die wie die Patienten im Alter von 40 bis 60 Jahren waren, untersucht. Es handelte sich um Probanden aus der betriebsärztlichen Praxis der Berliner Verkehrsbetriebe (BVG). Sie waren nicht wegen irgendeines gesundheitlichen Kriteriums in das Kontrollkollektiv aufgenommen worden mit der einzigen Ausnahme, daß sie selbst angaben, noch keinen Myokardinfarkt gehabt zu haben.

Im Gegensatz zu Untersuchungen anderer Autoren, die Messgrößen des Fettstoffwechsels mit dem Grad angiographisch dokumentierter Koronararterienläsionen in Beziehung setzen und als Vergleichskollektive Personengruppen heranziehen, bei denen durch Coronarangiographie demonstriert werden konnte, daß ihr Gefäßsystem ungeschädigt war (81, 108, 117, 123, 126, 152, 159), stand für die vorliegende Untersuchung ein Kontrollkollektiv zur Verfügung, daß keine Coronarangiographie hatte. Dies muß als Schwachpunkt dieser Untersuchung angesehen werden. Die soeben erwähnten Arbeiten vergleichen im übrigen durchweg Patienten, auf deren Fettstoffwechsel noch kein Einfluß im Sinne einer Rehabilitation genommen wurde. Im Gegensatz hierzu werden in der vorliegenden Studie Patienten untersucht, die eine Kur durchlaufen hatten. Diese hatte, wie weiter unten besprochen wird, erhebliche Auswirkungen auf die einzelnen Fettstoffparameter gehabt.

Wie im folgenden gezeigt werden wird, ergab sich für den unmittelbaren Kurerfolg eine gute bis sehr gute Beeinflußbarkeit sämtlicher Lipidparameter, der arteriellen Hypertonie, des Nikotinabusus und der Hyperurikämie. Der Risikofaktor Diabetes mellitus war bei allen Patienten bereits bei Kurantritt unter befriedigender Kontrolle. Die Beeinflußbarkeit des Risikofaktors Übergewichtigkeit erwies sich als enttäuschend gering.

Der Langzeiterfolg war am besten für die Cholesterinkonzentrationssenkung, die Verminderung des LDL-Cholesterins und die Zunahme des HDL-Cholesterins. Mäßige Einbußen des Kureffektes waren bei der Senkung der Serum-Triglyceride sowie der Hyperurikämie zu verzeichnen. Auch der Nikotinabusus, der nach dem Infarkt und während der Rehabilitation eingestellt worden war, war von einem Teil der Patienten bis zur Nachuntersuchung wieder begonnen worden. Der Kurerfolg wurde vollständig eingebüßt bei der arteriellen Hypertonie. Die Übergewichtigkeit war zu keinem Zeitpunkt nennenswert gebessert worden. Es zeigt sich dementsprechend hier auch keine Langzeitbesserung.

4.1. HYPERTONIE, ANTIHYPERTENSIVE THERAPIE

Wesentlich mehr Patienten als Kontrollen zeigten hypertone Blutdruckwerte und/oder waren unter antihypertensiver Therapie; da sie einen Zeitabschnitt intensiver ärztlicher Betreuung hinter sich haben, ist das Verhältnis der unter entsprechender Medikation Stehenden im Vergleich zu den Kontrollen besonders hoch (6 : 1).

Der arterielle Blutdruck, der unter Rehabilitationsbedingungen im normotonen Bereich gehalten werden konnte, nahm im Zeitraum nach Rehabilitation auf Werte zu, die noch über denen zu Reha-Beginn lagen. Dies könnte seine Ursache darin haben, daß der Nachuntersuchungstermin für die Probanden einen besonderen psychischen Stress darstellt. Allerdings ist sicher v.a. die Tatsache von Bedeutung, daß die Patienten nicht mehr die engmaschige Kontrolle des Blutdruckes haben, wie sie in der stationären Kur stattfand und daher eine unbefriedigende medikamentöse Einstellung nicht aufgefallen sein mag.

Diese Beobachtungen stehen in Übereinstimmung mit den in Tabelle 4.1 wiedergegebenen Ergebnisse der sekundären Prävention der arteriellen Hypertonie mit verschiedenen Verfahren:

Autor	Zahl der Probanden Therapiedauer (Jahre)			Anteil mit normalisiertem Blutdruck (%)	Therapie-Methode
eigene Ergebnisse	81	1,5	16		station. Rehabilitation und anschließende hausärztliche Betreuung
Schenk (1981) (134)	134	1	100		ambul. Reha u. Training
Bellin (1979) (25)	205	4	67		station. Reha u. anschließend Training
Angster (1977) (5)	345	6	74		station. Reha u. 6-monatige Kontrolle
Gillmann (1969) (62)	300	3,5	0		hausärztliche Betreuung

Tab. 4.1 Sekundäre Prävention der arteriellen Hypertonie im Literaturvergleich

Eine kontinuierliche Kontrolle (134) ermöglicht ohne weiteres für alle Probanden eine Normalisierung der Werte, je weniger dicht die Kontrollzeitpunkte beieinander liegen, desto geringer die Erfolge (5, 25) und Gillman (62) zeigte für 300 Patienten, die nur in hausärztlicher Betreuung waren, daß keine Normalisierung der Werte möglich war.

4.2. NIKOTINABUSUS

Das einschneidende Ereignis des lebensbedrohenden Herzinfarktes hat bei den Patienten, von denen 85 % angaben, vor ihrem Infarkt regelmäßig geraucht zu haben, dazu geführt, daß während der Rehabilitation keiner mehr rauchte. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung gaben 17 % zu, wieder zu rauchen. Dies entspricht einer Entwöhnungsrate von 80 % als Langzeitergebnis und steht mit den in Tabelle 4.2 aufgelisteten Resultaten der sekundären Prävention des Nikotinabusus bei anderen Autoren im Einklang.

Tab. 4.2 Risikofaktor Nikotin - Therapieergebnisse im Literaturvergleich

Autor	Patientenzahl	Jahre nach Infarkt/ Therapiebeginn	Anteil Entwöhnter (%)	Therapeutisches Konzept
eigene Ergebnisse	81	1,5	80	stationäre Rehabilitation
Liebold (1979) (106)	108	3	83	stationäre Rehabilitation
Angster (1977) (5)	345	6	63	stationäre Rehabilitation
Völker (1977) (17)	260	1	65	stationäre Rehabilitation
Dennhardt (1976) (44)	262	0,75	68	stationäre Rehabilitation
			86	stat. Reha. u. anschl. Training in Koronargruppen
Bellin (1979) (25)	205	4	88	stat. Reha. u. anschl. Training in Koronargruppen
Schenk (1979) (134)	134	1	79	ambulante Rehabilitation
Elmfeldt (1978) (49)	738	5	57	ambulante Rehabilitation
Kallio (1978) (88)	100	1	61	ambulante Rehabilitation

Sämtliche Angaben sind selbstverständlich mit der Einschränkung zu verstehen, daß beim Nikotinabusus eine objektive Kontrolle der Gegebenheiten nicht möglich ist und Herzinfarktpatienten, die seit der Kurbehandlung spätestens wissen, wie gefährlich dieses Laster für sie ist, die entsprechenden Fragen nicht immer wahrheitsgemäß beantworten. Diese Gefahr wird möglicherweise etwas geringer sein bei den Kontrollpersonen, die nicht im selben Maß gesundheitserzieherischen Maßnahmen ausgesetzt waren, wie die Patienten. Sie wiesen nach eigenen Angaben eine Rate von 52 % regelmäßiger Raucher auf, also das 3-fache der Patienten.

4.3. HARNSÄURE, HARNSÄURESENKENDE THERAPIE

Die Besserung der Serumharnsäurekonzentration war mit 0,5 mg/dl für des Gesamtpatientenkollektiv günstig. Diejenigen Patienten, die bei Rehabilitationsbeginn besonders hohe Werte hatten, ließen sich am besten beeinflussen. Dies ist sicher nicht auf eine Gewichtsreduktion zurückzuführen. Auch die nur geringe Zunahme der entsprechenden medikamentösen Therapie reicht allein zur Klärung nicht aus, sodaß hier vermutlich die Diätberatung eines ihrer Resultate zeigt. Bei der kleinen Untergruppe von 7 Patienten, bei denen ein sehr deutlicher Harnsäureanstieg beobachtet wurde, besteht eine mögliche Deutung in einem - hier nicht näher verifizierten - Neuauftreten eines konsumierenden Leidens.

4.4. BLUTZUCKER, DIABETES MELLITUS

Die Blutzuckerwerte hielten sich zu allen Beobachtungszeiten im Bereich der Norm und waren im wesentlichen ebenso wie die Zahl der Diabetiker konstant.

4.5. GEWICHT / ÜBERGEWICHT

Der Erfolg der Rehabilitation in Hinsicht auf diesen Risikofaktor ist gering. Die mittlere Gewichtsabnahme für das Gesamtpatientenkollektiv und für die bei Beginn der Rehabilitation übergewichtigen 57 Patienten ist nicht nennenswert, eine kleine Gruppe von 6 Patienten nahm sogar auf übergewichtige Werte zu. Insgesamt hielt sich die Übergewichtigkeit auf einem Niveau von 116 %, das nach einer geringen Verminderung auf 114 % zu Ende der Kur wieder auf 115 % bis zur Nachuntersuchung anstieg (jeweils Broca-Index). Auch das Kollektiv der bei Rehabilitationsantritt mit einem Broca-Index von mehr als 110 % als übergewichtig zu klassifizierenden Patienten, das immerhin 70 % aller Patienten ausmachte, lag bei Kurende und bei der Nachuntersuchung jeweils um 2 Prozentpunkte über dem Durchschnitt des Gesamtkollektivs, sodaß sich hier sagen läßt, daß die Tatsache der Übergewichtigkeit zu keinem Zeitpunkt zu in besonders starkem Umfang wirksamen Maßnahmen der Gewichtsreduktion geführt hat. Die erheblichen Bemühungen des Personals der Kurklinik bei Diätberatung, psychologischer Beratung und dem sog. "Abnehmtraining" sind im wesentlichen wirkungslos geblieben. Tabelle 4.3 zeigt, daß andere Autoren zu ähnlichen Resultaten kommen. Eine Ausnahme macht das kleine Kollektiv von Leelarthae-pin (1974) (104), das allerdings mit 89 kg ein besonders hohes Ausgangsübergewicht aufwies und eine Gewichtsabnahme von 12 kg zu verzeichnen hatte.

Für die drei Parameter Harnsäure, Blutzucker / Diabetes mellitus und Gewicht / Übergewicht bestanden zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv keine signifikante Unterschiede.

Autor	Patienten-Zahl	Behandlungsdauer (Jahre)	Gewicht vor Behandlung (kg)	Gewichtsabnahme (kg)/*	
eigene Ergebnisse	81	1,5	116*	- 1	station. Reha
Stocksmeier (1972) (151)	273	2	78	- 3	station. Reha
Shepard (1980) (144)	98	2	78	- 0,5	station. Reha
Kallio (1978) (88)	100	1	75	- 2	Koronargruppen
Leelartheapin (1974) (104)	26	1,5	89	-12	ambulante Reha
Irsigler (1972) (86)	56	0,25	110*	- 5	ambulante Behandlung
Gasic (1976) (60)	23	4	75	0	Koronargruppen

* = Broca-Index

Tab. 4.3 Gewicht / Übergewicht - Therapieergebnisse im Literaturvergleich

4.6. CHOLESTERIN

Für das Gesamtpatientenkollektiv läßt sich ein sehr deutlicher Rückgang des Gesamt-Cholesterins feststellen. Auch der Patientenanteil mit Werten > 250 mg/dl konnte bis zur Nachuntersuchung um $1/3$ gesenkt werden. Auch das LDL-Cholesterin sank um fast den gleichen Betrag wie das Gesamt-Cholesterin, während das HDL-Cholesterin deutlich über die Schwelle von 40 mg/dl anstieg. Entsprechend deutlich sinkt der als "Atheroskleroseindex" bekannte Quotient aus LDL-Cholesterin (atherogen) und HDL-Cholesterin (antiatherogen) um $1/3$. Es konnte gezeigt werden, daß dieser deutliche Rehabilitationserfolg in seinem Gesamtumfang erst in der Zeit nach Rehabilitationsentlassung voll zur Geltung kommt; dies legt die Hypothese nahe, daß für die fraglichen Cholesterinparameter eine verbessernde, jedoch in ihrer Dynamik

für den Zeitraum von wenigen Wochen zu träge Entwicklung durch die Rehabilitation gleichsam erst angestoßen wurde. Hier tritt also nicht der für Parameter wie Triglyceride, Gewicht, Harnsäurekonzentration, arteriellen Blutdruck und Nikotinabusus beobachtete Effekt zutage, der darin besteht, daß der bis Rehabilitationsende erreichte Gewinn in der Verbesserung des jeweiligen Wertes in der Zeit danach, wenn die dichte Kontrolle und Aufsicht des Klinikpersonals fehlt, weitgehend oder teilweise wieder eingebüßt wird. Das günstige Ergebnis ist für die bei Reha-Anfang hypercholesterinämischen Patienten ($> 250 \text{ mg/dl}$), bei denen der Atheroskleroseindex um mehr als $1/3$ abnahm, sogar um eine Nuance deutlicher. Nur 7 Patienten hatten bis zur Nachuntersuchung einen Anstieg auf erstmalig überschwellige Gesamt-Cholesterinwerte zu verzeichnen und selbst bei diesen hatte die Rehabilitation, gemessen an einer leichten Abnahme des Atheroskleroseindex um 11 % noch Erfolg. Nur für diejenigen 8 Patienten, die bei Beginn LDL-Werte von mehr als 190 mg/dl aufwiesen, findet sich eine für alle Cholesterinfraktionen ungünstige Entwicklung mit Anstieg des Atheroskleroseindex um 28 %. Der Rückgang des Gesamt-Cholesterins betrug, ausgehend von einem Mittelwert von 258 mg/dl , $23,6 \text{ mg/dl}$. Das entspricht einer relativen Verminderung um 9,1 % als Langzeiteffekt bis zur Nachuntersuchung.

Tabelle 4.4 stellt die Ergebnisse einiger Autoren zusammen, die in ähnlicher Weise bei Patienten nach Myokardinfarkt den in der Rehabilitation erreichten Rückgang des Gesamt-Cholesterins untersuchten. Es zeigt sich eine deutliche Überlegenheit der ambulanten Rehabilitation. Im Vergleich mit diesen Resultaten liegt das Ergebnis der in der Wannseeklinik/BfA behandelten etwa im Mittelfeld, berücksichtigt man jedoch, daß die zum Vergleich herangezogenen Arbeiten sämtlich von höheren Ausgangswerten ausgehen, so stellt der Rückgang des Gesamt-Cholesterins ein gutes Ergebnis dar.

Autor	Patienten-Zahl	Behandlungsdauer (Jahre)	Gesamt-Cholesterin (mg/dl)	Rel. Differenz (%)	Therapeutisches Konzept
eigene Ergebnisse	81	1,5	258	- 9,1	station. Reha
Bellin (1979) (25)	205	4	262	- 4	stat. Reha u. Koronargr.
Stocksmeier (1972) (151)	273	2	274	- 6	station. Reha
Schenk (1979) (134)	134	1	342	-29	ambulante Reha
Gasic (1976) (60)	23	4	290	-12	ambulante Reha
Leelarthae-pin (1974) (104)	26	1,5	307	-23	ambulante Reha
Leren (1970) (105)	412	5	290	-17	hausärztl. Betreuung
Bierenbaum (1970) (30)	100	5	260	-13	hausärztl. Betreuung

Tab. 4.4 Cholesterin - Therapieergebnisse im Literaturvergleich

Im Vergleich zu Untersuchungen anderer Arbeiten aus den letzten Jahren, in denen Lipidwerte von Probanden mit angiographisch gesicherter Koronarsklerose entsprechenden Kontrollen gegenübergestellt werden, nimmt sich die Differenz der gemessenen Cholesterinwerte für Patienten und Kontrollpersonen bescheiden aus. Im Mann-Whitney-Test wurde kein signifikanter Unterschied gefunden. Hier ist jedoch zu berücksichtigen, daß das Vorgehen bei diesen Arbeiten im wesentlichen darin bestand, ein angiographisch diagnostiziertes Kollektiv zu unterteilen in solche Patienten mit Gefäßläsionen (pathologisches Kollektiv) und dieses zu vergleichen mit der verbleibenden Gruppe von Personen, für die durch Angiographie gesichert wurde, daß sie ein gesundes Koronargefäßsystem haben. In der hier vorliegenden Arbeit hingegen werden Patienten mit angiographisch gesicherten pathologischen Koronararterien, die eine Rehabilitationstherapie mit den weiter oben dokumentierten Ergebnissen bzw. Erfolgen hinter sich haben, einem Normalkollektiv gegenübergestellt, dessen

einziges Trennkriterium gegenüber den Patienten die Tatsache darstellt, daß sie bisher nach eigenen Angaben keinen Myokardinfarkt durchgemacht haben und von denen keine Coronarangiographie hergestellt wurde. Trotzdem konnten hier zwischen beiden Kollektiven Differenzen gefunden werden, wie sie in den zum Vergleich herangezogenen Studien, die angiographierte Kontrollkollektive zur Verfügung hatten, erhalten worden waren. Um bessere Vergleichbarkeit zu erreichen, sind (in Tab. 4.5) das Ergebnis bei Reha-Beginn, also vor deren möglicher Einwirkung und die dann errechnete Differenz zwischen Patienten und Normalkollektiv verzeichnet. Mit diesen Werten liegt die Untersuchung etwa in der Größenordnung der anderen in der Tabelle zitierten Arbeiten.

Autoren	Nr. in Lit.- Liste	Jahr	n	Pat./Pos. Angiogr. Total-Chol. (mg/dl) Mittelwerte	n	Kontr./neg. Angiogr. Total-Chol. (mg/dl) Mittelwerte	Differenz (mg/dl)
Eigene Ergebn.			81	234.4 (258.0)	79	226.1	8.3 (31.9)
Maciejko et al.	108	1983	83	219.7	25	217.8	1.9
Naito et al.	119	1980	205	269.0	21	253.0	16.0
Hasin et al.	71	1979	109	213.0	90	200.0	13.0 ⁺
Swanson et al.	152	1981	82	228.0	16	212.7	15.3
Whayne et al.	159	1981	143	217.0	46	197.0	20.0
Riesen et al.	126	1980	38	255.0	25	215.0	40.0
Kladetzky et al.	93	1980	128	228.0	51	205.0	23.0
Opherk et al.	121	1979	135	255.0	31	238.0	17.0
Frick et al.	59	1978	108	262.0	45	231.0	31.0
Gotto et al.	69	1977	320	216.0	51	195.0	21.0
Cohn et al.	39	1976	81	255.0	53	209.0	46.0 ⁺⁺

⁺p < 0.005; ⁺⁺p < 0.001

Sämtliche in obiger Tabelle enthaltenen Kollektive bestehen aus Männern im Alter zwischen 40 und 60 Jahren. Die in Klammern angegebenen Zahlen bei den eigenen Ergebnissen beinhalten die Werte bei Reha-Beginn.

Tab. 4.5 Literaturvergleich: Cholesterin bei Patienten mit Koronarsklerose und Kontrollen

Bei den Patienten hatten zur Nachuntersuchung 37 % eine Hypercholesterinämie (> 250 mg/dl) im Gegensatz zu 24 % bei den Kontrollen. Die Tatsache, daß eine befriedigende Diskriminierung der Probanden hinsichtlich des Vorhandenseins der Atherosklerose durch die Bestimmung des Serum-Cholesterins nicht gelingt, führt zu weiteren Kriterien, die versucht werden, heranzuziehen, um das Atherosklerose-Risiko genauer zu bestimmen.

Seit der Publikation von Miller und Miller (1975) (113) über den Zusammenhang von HDL-Cholesterin und Ausbildung der koronaren Herzkrankheit haben eine Reihe von Arbeitsgruppen versucht, durch ähnliche eigene Studien weitere Erkenntnisse hierüber zu gewinnen (Tab. 4.6). Die eigenen hier vorgelegten Resultate zeigen eindrucksvoll, daß die hohe Differenz von HDL-Cholesterin zwischen Patienten und Kontrollen (Zahl in Klammern) sich durch die Maßnahmen der Rehabilitation auf nahezu null senken ließen. Die Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung hinsichtlich dieser Variablen praktisch keinen Unterschied mehr gegenüber den Kontrollen auf.

Autoren	Nr. in Lit.- Liste	Jahr	n	Pat./pos. Angiogr. HDL-C	n	Kontr./neg. Angiogr. HDL-C	Differenz (mg/dl)
				(mg/dl) Mittelwerte		(mg/dl) Mittelwerte	
Eigene Ergebn.			81	45.6 (37.1)	79	46.3	0.7 (9.2)
Maciejko et al.	108	1983	83	31.9	25	45.9	14.0 ⁺⁺
Naito et al.	119	1980	205	46.8	21	51.1	4.3
Hasin et al.	71	1979	109	35.4	90	41.7	6.7 ⁺
Pearson et al.	123	1979	285	36.8	57	41.0	4.1
Swanson et al.	152	1981	82	42.0	16	53.9	11.9
Whayne et al.	159	1981	143	36.0	46	38.0	2.0
Riesen et al.	126	1980	38	39.0	25	42.0	3.0
Kladetzky et al.	93	1980	128	40.4	51	44.8	4.4

⁺p < 0.005; ⁺⁺p < 0.001

Es handelt sich sämtlich um Männer zwischen 40 und 60 Jahren. Die in Klammern angegebenen Zahlen bei den eigenen Ergebnisse beinhalten die Werte bei Reha-Beginn.

Tab. 4.6 Literaturvergleich: HDL-Cholesterin bei Patienten mit Koronarsklerose und Kontrollen

Tabelle 4.7, die einen vergleichenden Überblick für LDL-Cholesterin und den Atheroskloseindex gibt, weist aus, was bei den Resultaten für HDL-Cholesterin bereits sichtbar wurde: Die Differenz für LDL-Cholesterin schrumpft im Beobachtungszeitraum auf 1/7, für den das HDL-Cholesterin einbeziehende Atheroskloseindex tritt eine völlige Normalisierung auf Werte, wie sie für Personen mit angiographisch gesichert freien Koronararterien gefunden wurden, ein. Gegenüber dem Normalkollektiv besteht kein Unterschied mehr.

Autoren	Nr.in Lit.- Liste	Jahr	n	Pat./pos. Angiogramme LDL-CH (mg/dl) und Athero- skloseindex (LDL-CH:HDL-CH) Mittelwerte	n	Kontr./neg. Angiogramme LDL-CH (mg/dl) und Athero- skloseindex (LDL-CH:HDL-CH) Mittelwerte	Differenz für LDL-CH (mg/dl) und Atheroskle- roseindex
Eigene Ergebn.			81	156.5/3.6 (186.0/5.4)	79	151.3/3.6	5.2/0.0 (34.7/1.8)
Naito et al.	119	1980	205	183.8/4.26	21	167.0/3.61	16.8/0.65
Whayne et al.	159	1981	143	137.0/4.0	46	129.0/3.8	8.0/0.2
Riesen et al.	126	1980	38	165.0/	25	125.0/	40.0/
Kladetzky et al.	93	1980	128	156.0/4.19	51	137.0/3.23	19.0/0.96

Es handelt sich sämtlich um Männer zwischen 40 und 60 Jahren. Die in Klammern angegebenen Zahlen bei den eigenen Ergebnissen beinhalten die Werte bei Reha-Beginn.

Tab. 4.7 Literaturvergleich: LDL-Cholesterin bei Patienten mit Koronarsklerose und Kontrollen

Für das atherosklerotische Geschehen ist nicht nur das HDL-Cholesterin, sondern auch dessen Subfraktionierung in HDL₂- und HDL₃-Cholesterin von Bedeutung. Hierbei kommt dem HDL₂-Cholesterin ein besonderer Stellenwert zu. Wie Tall et al. (153, 154) zeigte, wird HDL₃ unter Einwirkung der Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT) mit Cholesterinestern angereichert und zu HDL₂ transformiert. Dieses dient möglicherweise als zentripetales Transportvehikel des Cholesterins.

Verschiedene Autoren fanden, daß ein Anstieg des antiatherogenen HDL-Cholesterins sich vor allem als Anstieg des HDL₂-Cholesterins darstellte, während HDL₃-Cholesterin weitgehend konstant

blieb (4). Dies konnten wir an dem hier untersuchten Kollektiv nicht zeigen.

In HDL₂ wurden im Mittel 24,8 mg/dl bei den Patienten und 25,3 mg/dl bei den Kontrollen gefunden. In HDL₃ wurden 19,4 mg/dl bei den Patienten und 19,5 mg/dl bei den Kontrollen gefunden. Die Resultate zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen für beide Parameter. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, daß die durchlaufene Rehabilitation mit ihren deutlichen Auswirkungen auf den Cholesterinstoffwechsel solche Unterschiede verwischt haben könnte. Ein Vergleich beider Kollektive für HDL₂- und HDL₃-Cholesterin zum Zeitpunkt vor den Kurmaßnahmen ist wegen der hierfür nicht vorliegenden Daten nicht möglich.

4.7. PHOSPHOLIPIDE

Inwieweit aus der Konzentration der Phospholipide ein Schluß hinsichtlich des koronaren Risikos möglich ist, ist bisher noch unklar.

Diese Größe wurde für die beiden Kollektive nur zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bestimmt, sodaß eine Darstellung des zeitlichen Verlaufes nicht möglich ist.

Zumindest konnte Riesen (1980) (126) in einer vergleichenden Studie von 38 pathologischen und 25 Kontrollpersonen mit 50 mg/dl eine wesentlich größere Differenz zwischen beiden Gruppen zeigen (pathologisches Kollektiv: 255 mg/dl, Kontrollen: 205 mg/dl) als die vorliegende Arbeit, wo Patienten (268 mg/dl) sogar um 5 mg/dl niedrigere Werte aufwiesen als die Kontrollen (273 mg/dl) (alle Angaben sind Mittelwerte).

Bei uns hatten die Patienten sogar niedrigere Werte, als die Kontrollen. Wir sind der Auffassung, daß hohe Phospholipidwerte einen antiatherogenen Effekt haben könnten, da sie als Emulgatoren die Löslichkeit von Cholesterin und Triglyceriden im wässrigen Serum verbessern. Wir teilen also nicht die Auffassung, daß erhöhte Phospholipidkonzentrationen ein Risiko darstellen.

Diese Ansicht wird unterstützt durch die Ergebnisse von Naito et al. (119), die in der HDL-Fraktion bei Patienten mit pathologischer Coronarangiographie um 13,2 mg/dl niedrigere Phospholipide zeigen, als bei den entsprechenden Kontrollen (pathologische Angiographie: 98,2 mg/dl, Kontrollen: 111,4 mg/dl).

Auch wir fanden eine deutliche, wenn auch geringere Differenz von 2,8 mg/dl (Patienten: 129,7 mg/dl, Kontrollen: 132,5 mg/dl). Die Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen für die in HDL₂ und HDL₃ gebundenen Phospholipide blieb ohne Ergebnis für diese sehr aufwendige Untersuchung. In HDL₂ fanden wir bei den Patienten im Mittel 46,1 mg/dl und bei den Kontrollen 47,4 mg/dl. In HDL₃ fanden wir im Mittel 63,5 mg/dl bei den Patienten und 63,5 mg/dl bei den Kontrollen. Vergleichbare Literaturergebnisse liegen nicht vor.

4.8. TRIGLYCERIDE

Allgemein sind die Serum-Triglyceride durch Maßnahmen wie Einschränkung der Kohlehydrat- und Kalorienzufuhr sowie Alkoholkarenz von allen Lipiden diätetisch am besten zu beeinflussen. Daß zumindest die eingeschränkte Kalorienzufuhr nicht verwirklicht wurde, konnte oben (4.5.) bereits gezeigt werden. Dies war der Fall, obwohl die Patienten in der stationären Frührehabilitation in Diätfragen unterwiesen wurden und adäquate Kost geboten bekommen hatten. Insgesamt wurde der Risikofaktor Hypertriglyceridämie nur unbefriedigend gebessert. Die Triglyceride waren im Beobachtungszeitraum, ausgehend von einer mittleren Serumkonzentration von 174 mg/dl bei Kurantritt um 12,6 mg/dl auf 161,4 mg/dl gesenkt worden. Dies entspricht einer relativen Abnahme um 7,2 %. Dieser Befund ist ohne klinische Relevanz. Tabelle 4.8 zeigt Resultate anderer Autoren, die ebenfalls die in der sekundären Prävention nach Myokardinfarkt erreichten Änderungen der Serum-Triglyceride untersucht haben. Es zeigt sich, daß vor allem solche Kollektive mit hohen

Ausgangswerten um 250 - 300 mg/dl gut zu beeinflussen waren. Ebenso waren Patienten, die sich in andauernder ambulanter Kontrolle befanden gut zu bessern. Hingegen waren Patienten, deren Ausgangswerte bereits in der Größenordnung von 175 mg/dl lagen - wie dies auch bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv der Fall war - nicht so stark zu beeinflussen.

Autor	Patienten-Zahl		Behandlungsdauer (Jahre)		Triglyceride (mg/dl) vor Behandlung	Rel. Differenz (%)	Therapeutisches Konzept
eigene Ergebnisse	81	1,5	174	- 7,2	stat. Reha		
Dennhardt (1976) (44)	128	0,75	181	+10	stat. Reha u. Koronargr.		
	29	0,75	166	+25	stat. Reha		
Schenk (1979) (134)	134	1	258	-26	ambul. Reha		
Leelarthaeapin (1974) (104)	26	1,5	181	-38	ambul. Reha		
Gasic (1976) (60)	23	4	300	-40	Koronargruppen		
Bierenbaum (1970) (30)	100	5	180	+ 6	hausärztl. Betreuung		
Stocksmeier (1972) (151)	273	2	250	-14	stat. Reha		

Tab. 4.8 Triglyceride - Therapieergebnisse im Literaturvergleich

Ob der Hypertriglyceridämie ein Stellenwert als Risikoparameter der koronaren Herzkrankheit zukommt, soll durch das Verhalten der Triglyceride im Serum bei angiographisch gesicherter Koronarsklerose im Vergleich zu Personen mit angiographisch freien Koronararterien aufgezeigt werden. Erhöhte Triglyceride und auf dem Abbauweg entstehende triglyceridreiche remnants werden heute ebenfalls als atherogene Komponenten aufgefaßt. Wie die Daten der zum Vergleich herangezogenen Studien in Tabelle 4.9 zeigen, finden sich in der Tat bei Patienten mit Koronarläsionen deutlich höhere Triglyceride, als bei Probanden ohne entsprechende Schädigungen, wobei die Differenz der Triglyceridkonzentrationen

zwischen 13 und 70 mg/dl schwankt, ohne daß - mit Ausnahme einer Studie (121) - pathologische Mittelwerte bei den Patienten vorlagen. Auch bei unseren Patienten ergab sich sowohl bei Kuranfang, als auch bei Nachuntersuchung eine höhere mittlere Triglyceridkonzentration, als bei den Kontrollen.

Legt man bei den Patienten den entsprechenden Wert bei Kurantritt (Zahlen in Klammern), also vor Einwirkung der Kurmaßnahmen, zugrunde, so ergibt sich eine Differenz von 31,6 mg/dl zwischen beiden Kollektiven, die den Resultaten aus der Literatur entspricht. Auch hier muß wieder einschränkend angemerkt werden, daß eine Vergleichbarkeit im strengen Sinne nicht besteht, da das uns zur Verfügung stehende Kontrollkollektiv nicht angiographiert war, sondern nur als klinisch herzgesund klassifiziert werden konnte.

Autoren	Nr.in Lit.- Liste	Jahr	n	Pat./pos. Angiogr. Total-TG (mg/dl) Mittelwerte	n	Kontr./neg. Angiogr. Total-TG (mg/dl) Mittelwerte	Differenz (mg/dl)
Eigene Ergebn.			81	161.4 (174.0)	79	142.0	19.0 (31.6)
Maciejko et al.	108	1983	83	171.9	25	158.8	13.1
Naito et al.	119	1980	205	182.0	21	145.0	37.0
Hasin et al.	71	1979	109	173.0	90	147.0	26.0 ⁺
Wayne et al.	159	1981	143	180.0	46	110.0	70.0
Riesen et al.	126	1980	38	155.0	25	130.0	25.0
Kladetzky et al.	93	1980	128	187.0	51	136.0	51.0
Opherk et al.	121	1979	135	255.0	31	176.0	49.0
Frick et al.	59	1978	108	192.0	45	165.0	27.0
Gotto et al.	69	1977	320	179.0	51	140.0	39.0
Cohn et al.	39	1976	81	179.0	53	149.0	30.0 ⁺⁺

⁺p < 0.01; ⁺⁺p < 0.001

Sämtliche in obiger Tabelle enthaltenen Kollektive bestehen aus Männern im Alter zwischen 40 und 60 Jahren. Die in Klammern angegebenen Zahlen bei den eigenen Ergebnissen beinhalten die Werte bei Reha-Beginn.

Tab. 4.9

Literaturvergleich: Triglyceride bei Patienten mit Koronarsklerose und Kontrollen

Es wurden darüberhinaus die Triglyceride untersucht, die in den Fraktionen HDL und weiter unterteilt in HDL₂- und HDL₃ gebunden waren. In der HDL-Fraktion wurden für die Patienten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 17,1 mg/dl Triglyceride gefunden. Bei der Kontrollgruppe fanden sich zum selben Zeitpunkt 16,1 mg/dl HDL-Triglyceride. Es fanden sich also bei den Patienten um 1,0 mg/dl höhere Werte. Die Untersuchung von Naito et al. (1980) (119), die ebenfalls für entsprechende Kollektive die HDL-Triglyceride bestimmt hat, fand bei den Patienten mit 14,2 mg/dl einen um 0,6 mg/dl geringeren Wert, als bei den Kontrollen mit angiographisch gesicherten gesunden Koronararterien. Für die Parameter HDL₂- und HDL₃-Triglyceride liegen vergleichbare Resultate anderer Autoren nicht vor.

Wir fanden für die Triglyceride in HDL₂ eine mittlere Konzentration von 8,6 mg/dl bei den Patienten und 8,1 mg/dl bei den Kontrollen. In HDL₃ betrug die Triglyceridkonzentration bei den Patienten 8,4 mg/dl und bei den Kontrollen 7,3 mg/dl. Die Untersuchung auf signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen blieb ergebnislos mit Ausnahme der HDL₃-Triglyceride. Konnte bereits für die HDL-Triglyceride eine signifikante Differenz zwischen beiden Gruppen gezeigt werden ($p = 0.034$), so war das Ergebnis für die an die Unterfraktion der HDL₃ gebundenen Triglyceride noch schärfer: Die Patienten hatten um 15 % höhere HDL₃-Triglyceride als die Kontrollen (Mittelwerte). Im Mann-Whitney-Test wurde eine Signifikanz von $p = 0,021$ gefunden, dies sich, wie weiter unten noch näher besprochen, für den Vergleich von Patienten mit hohem Schweregrad der Atherosklerose (3-Gefäß-erkrankungen) noch einmal erhöht auf $p = 0,0011$.

4.9. HYPERLIPOPROTEINÄMIEN

Nach Darlegung der in der Praxis üblichen Methoden zur Erfassung des Lipidstatus - Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride etc. - soll nun untersucht werden, inwieweit die ursprünglich von Frederickson in die Klinik eingeführte Klassifikation der Hyperlipoproteinämien bei Patienten und Kontrollen zu unterschiedlichen Resultaten führt. Weiterhin soll demonstriert werden, inwieweit die Kurmaßnahmen der Frührehabilitation hierbei Besserung gebracht haben.

Es wurden die Hyperlipoproteinämien von Typ II A und II B sowie Typ IV nach Frederickson, also die häufigsten Typen, erfaßt. Hierbei zeigte sich - analog den Resultaten bei den Konzentrationen für Serum-Cholesterin und -Triglyceride sowie HDL- und LDL-Cholesterin - daß die Hyperlipoproteinämien, die durch hohe Cholesterinkonzentrationen charakterisiert sind, also Typ II A und II B am besten zu beeinflussen waren. Insgesamt wurde im Beobachtungszeitraum die Zahl der an Hyperlipoproteinämie Erkrankten um ein Drittel verringert. Dieses Resultat betraf ausschließlich die beiden Typen II A und II B. Die Besserung der Serum-Triglyceride reichte nicht aus, um die an dem Typ IV Erkrankten unter den für die Klassifizierung nach Frederickson kritischen Schwellenwert zu bringen, ihre Zahl wurde nicht vermindert. Dies ist um so erstaunlicher, als üblicherweise die HLP vom Typ IV als leichter beeinflussbar angesehen wird, als die beiden Typen II A und II B.

Deutliche Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen sind in dem Anteil der Personen mit Hyperlipoproteinämien, bei denen hohe Triglyceridwerte im Vordergrund stehen (Typ II B und IV) zu registrieren:

Patienten mit koronarer Herzkrankheit hatten dreimal so häufig eine HLP Typ II B und Typ IV, als die Kontrollen (Typ II B: Patienten = 12 %/ Kontrollen = 3 %); Typ IV: Patienten = 6 %/ Kontrollen = 3 %).

4.10. APO HDL, Apo A-I, Apo A-II

Die heutige Forschung der Lipide wendet sich immer mehr der Struktur und Konzentration der Apo-Proteine in den Lipoproteinfraktionen zu. Besondere Bedeutung in der Pathogenese der Atherosklerose haben das atherogene Apo B, das Träger des LDL-Cholesterins ist und die Apo-Proteine A-I und A-II, an die das HDL-Cholesterin gebunden ist.

Das in den HDL-Partikeln gebundene Cholesterin zeigte, ebenso wie seine Subfraktionen in HDL₂ und HDL₃, eine gute Korrelation zu dem Gesamtträgerprotein der HDL-Fraktion. Auch die Phospholipide in HDL und ihre Subfraktionen in HDL₂ und HDL₃ korrelierten gut mit der Konzentration des Apo-HDL. Die Beziehung zu den in HDL gebundenen Triglyceriden ist nicht signifikant.

Entsprechend dem oben bereits besprochenen Gewinn an HDL-Cholesterin im Verlauf der Rehabilitation und der Nivellierung des Unterschiedes zwischen Patienten und Kontrollen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung gibt es auch keinen signifikanten Unterschied für Apo-HDL bzw. seine Anteile Apo A-I und Apo A-II. Da jedoch diese Apo-Proteine während der Kur nicht gemessen wurden, läßt sich ein zeitlicher Konzentrationsverlauf wie für die Lipide nicht demonstrieren.

In der in Tab. 4.10 enthaltenen Zusammenstellung der Ergebnisse verschiedener Studien über Apo-Proteine bei Angiographierten fällt ins Auge, daß die Differenz, die die sehr neue Arbeit von Maciejko et al. (1983) (108) für Apo A-I angibt, um nahezu eine Zehnerpotenz über den in anderen Studien gefundenen Werten liegt. Auch der von Maciejko et al. gefundene Differenzwert für HDL liegt auffällig hoch (Tab. 4.6), während die Differenz für Gesamt-Cholesterin nahezu 0 (Tab. 4.5) und die für Triglyceride gefundene Differenz am unteren Ende der Streubreite liegt (Tab. 4.9).

Dies stellt eine insgesamt ungewöhnliche Wertekonstellation dar, wie sie etwa in einem Kollektiv mit unterdurchschnittlicher Häufigkeit an Hyperlipoproteinämie Typ II A und Typ II B möglich wäre.

Maciejko teilte jedoch auf dem VIII. Asiatisch-Pazifischen Kongreß für Kardiologie im Dezember 1983 eine geringere Differenz von nur noch 30 mg/dl für Apo A-I zwischen Patienten und Kontrollen mit, die er an einem größeren Untersuchungskollektiv inzwischen gefunden hatte (Taipeh 1983, Abstracts A-045).

Autoren	Nr.in Lit.- Liste	Jahr	n	Pat./pos. Angiogramme Apo HDL/A-I/A-II (mg/dl) Mittelwerte	n	Kontr./neg. Angiogr. Apo HDL/A-I/A-II (mg/dl) Mittelwerte	Differenz Apo HDL/A-I/A-II (mg/dl)
Eigene Ergebn.			81	297.0/101.8/36.4	79	302.9/107.2/38.1	5.9/5.4/1.7
Maciejko et al.	108	1983	83	/ 96.7/	25	/146.9/	/50.2 ⁺ /
Pilger et al. ⁺⁺	124	1983	49	205.0/103.7/36.7	39	202.0/108.5/43.8	3.0/4.8/6.2
Riesen et al.	126	1980	38	/113.0/35.0	25	/122.0/40.0	/9.0/5.0
Kladetzky et al.	93	1980	128	/108.0/39.0	51	/114.0/37.7	/6.0/1.3

⁺ p < 0.0001

⁺⁺ Untersuchungen an Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen (Stadien I und II nach Fontaine).

Sämtliche Angaben betreffen Männer zwischen 40 und 60 Jahren.

Tab. 4.10 Literaturvergleich: Apo HDL, Apo A-I, Apo A-II bei Patienten mit Koronarsklerose und Kontrollen

4.11. APO B

Das Apo-Protein der LDL, Apo B, zeigt mit der LDL-Cholesterinkonzentration eine gute Korrelation ($r = 0,697$), ebenso wie mit der Gesamt-Cholesterinkonzentration ($r = 0,6949$), von der es 2/3 ausmacht. Zwischen Patienten und Kontrollen findet sich nur ein mäßiger, nicht signifikanter Unterschied, wie er dem Ergebnis für das nach Rehabilitation der Patienten stark geminderte LDL-Cholesterin entspricht. Nach allem oben Gesagten muß die Mutmaßung gerechtfertigt erscheinen, daß die in Tab. 4.11 dargestellten höheren Differenzen für Apo B sich nach geeigneten Rehabilitationsmaßnahmen der im hier vorgestellten Kollektiv gefundenen angleichen würden.

Autoren	Nr.in Lit.- Liste	Jahr	n	Pat./pos. Angiogr. Apo B (mg/dl) Mittelwerte	n	Kontr./neg. Angiogr. Apo B (mg/dl) Mittelwerte	Differenz (mg/dl)
Eigene Ergebn.			81	149.0	79	132.9	9.8
Pilger et al. ⁺⁺	124	1983	49	136.0	39	107.0	29.0
Whayne et al.	159	1981	143	145.0	46	121.0	24.0
Riesen et al.	126	1980	38	115.0	25	85.0	30.0
Kladetzky et al.	93	1980	128	117.0	51	102.0	15.0

⁺⁺ Untersuchungen an Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen (Stadien I und II nach Fontaine).

Sämtliche Angaben betreffen Männer zwischen 40 und 60 Jahren.

Tab. 4.11 Literaturvergleich: Apo B bei Patienten mit Koronarsklerose und Kontrollen

4.12. Lp (a)

Um eine noch exaktere Spezifizierung für das koronare Risiko treffen zu können, wird als weiterer Indikator für die Begünstigung des Auftretens der Atherosklerose das Lipoprotein Lp (a) herangezogen. Hierbei handelt es sich um ein Lipoprotein, das unabhängig von den bisher genannten Hyperlipoproteinämie-Typen auch bei normolipämischen Personen auftritt.

Es wurde in früheren Arbeiten als "sinking prä- β -Fraktion" beschrieben. Es hat eine Dichte, die etwa zwischen der der LDL und der HDL liegt. Die Mehrzahl der Personen in einer Stichprobe der Normalbevölkerung hat geringe Werte unter 30 mg/dl Lp (a). Nur etwa 20 % der Normalbevölkerung haben Werte über 30 mg/dl. Diese Werte können bis zu 200 mg/dl betragen.

Kostner et al. (59) und Frick et al. (101) finden für Personen mit manifester koronarer Herzkrankheit etwa einen doppelt so hohen Anteil (40 - 50 %) mit pathologischen Werten von Lp (a), als in der Normalbevölkerung.

Die hier vorgelegten Ergebnisse stehen damit in voller Übereinstimmung. Den 42 % der Patienten mit Lp (a) > 30 mg/dl stehen 21 % der Kontrollpersonen gegenüber; die Patienten haben einen um die Hälfte (47,9 %) höheren Lp (a)-Mittelwert als die Kontrollen.

Aufgrund unserer Erhebung zeigte die Konzentration von Lp (a) eine schwache Korrelation mit dem Gesamt-Cholesterin, dem LDL-Cholesterin und dem Apo-Protein B, das Träger-Protein dieses Partikels ist. Ferner zeigte sich eine Korrelation zwischen dem Grad der Koronarsklerose (Score 2) und Lp (a).

4.13. KORRELATIONSPRÜFUNGEN

Angiographiebewertung und Beziehung zu den Laborparametern

Fast alle vergleichbaren Studien enthalten Versuche, die im jeweiligen Modell quantifizierten Grade an Schwere und Ausdehnung der Koronarsklerose in Beziehung zu setzen mit den untersuchten Laborparametern, um so mehr über deren Aussagekraft zu erfahren. Die Mehrzahl der Arbeiten jedoch (39, 59, 69, 71, 93, 101, 108, 115, 117, 123, 126, 159) gibt an, daß diese Versuche scheiterten; nur wenige Arbeiten (87, 119) finden solche Korrelationen für Cholesterin, HDL-/Gesamt-Cholesterin, HDL-Phospholipide/Gesamt-Cholesterin.

Kladetzky und Assman (93) fanden eine Beziehung des Atherosklerose-Index (LDL-Cholesterin/HDL-Cholesterin) und des Quotienten aus Gesamt-Cholesterin und HDL-Cholesterin mit dem Grad der Atherosklerose. Dieser war erfaßt worden durch Unterteilung in 0-, 1-, 2- und 3-Gefäßerkrankung bei Befall des einzelnen Gefäßes mit einer Einengung $> 50\%$ bzw. $< 50\%$. Sie finden allerdings nach einem Anstieg der beiden Parameter mit zunehmendem Grad bis zur 1-Gefäßerkrankung $> 50\%$ mit weiterer Zunahme auf 2- oder Mehr-Gefäßerkrankung einen Abfall dieser Variablen.

Obwohl in der vorliegenden Arbeit die angiographischen Veränderungen nach vier verschiedenen Modellen zahlenmäßig eingestuft wurden, muß gesagt werden, daß, mit Ausnahme einer schwachen Korrelation des Lp (a) mit Score 2 ($r = 0,2131$, $p < 0,05$) (Abb. 6.28) und des HDL₂-Cholesterin/HDL₃-Cholesterin-Quotienten ($r = 0,215$, $p < 0,05$) mit Score 3 (Abb. 6.25) dieses Bemühen auch in der vorliegenden Untersuchung erfolglos war.

Um die Aussagekraft der Angiographiescores besser ausschöpfen zu können, wurde der Versuch unternommen, den Mann-Whitney-Rangsummentest getrennt für diejenige Hälfte der Patienten durchzuführen, die in den einzelnen Modellen als die schwerer erkrankte eingestuft worden war und so zu prüfen, ob im Vergleich mit den Kontrollen ein schärferer Unterschied zu erzielen sei. Dies gelang am ehesten für das einfachste Modell, Score 1: Patienten mit einer 3-Gefäß-Erkrankung hatten hier eine Anhebung des Signifikanzniveaus für Cholesterin in HDL₃ und Triglyceride in allen Serumfraktionen sowie den Quotienten aus Apo HDL und Apo B zu verzeichnen.

Risikoscore und Beziehung zu den Laborparametern

Im Gegensatz zu den die Gefäßläsionen quantifizierenden Scores, die im wesentlichen keine signifikanten Beziehungen zu den Lipidparametern zeigten, findet sich zwischen dem koronaren Risiko - quantifiziert im Risikoscore durch Summieren der einzelnen Risikofaktoren - und den Lipidparametern eine deutliche Beziehung. Es ergaben sich lineare Korrelationen mit dem Risikoscore in absteigender Reihenfolge der gefundenen Höhe der Korrelationskoeffizienten für:

HDL-Phospholipide/Gesamt-Cholesterin - dieser Quotient korrelierte immerhin grenzwertig mit Score 3 (Abb. 6.26), er war in der Arbeit von Naito et al. (1980) (119) als schärfster Trennparameter gefunden worden + Triglyceride, HDL-Cholesterin/Gesamt-Cholesterin, Apo B, Triglyceride/HDL-Cholesterin (alle Variablen : $r > 0,4$, $p < 0,01$).

Sämtliche in der Diskussion der Laborparameter angeführten Arbeiten finden ähnliche Beziehungen dieser Parameter zum koronaren Risiko. Es findet sich unter den bekannten Risikofaktoren jedoch keiner, der durchgängig als aussagekräftigster Indikator des koronaren Risikos eine Führungsstellung einnehmen könnte.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die in der BfA-Wannseeklinik nach durchgemachtem Myokardinfarkt einer Rehabilitationsbehandlung unterzogenen 81 männlichen Patienten, die hier 1-2 Jahre danach untersucht und mit einem altersmäßig entsprechenden Normalkollektiv von 79 Männern verglichen wurden, zeigten die folgenden Resultate:

Die Rehabilitation muß, was die Parameter Gesamt-Cholesterin, HDL-Cholesterin und den Nikotinabusus angeht, als erfolgreich eingestuft werden. Die genannten Erfolge traten für einen Teil der Parameter in vollem Umfang erst im Zeitraum nach der Rehabilitation auf, müssen jedoch sicherlich als Resultat der Rehabilitation angesehen werden.

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung zeigten die Patienten gegenüber dem Normalkollektiv keine signifikanten Unterschiede mehr für die fraglichen Variablen, während sie bei Antritt der Rehabilitation erheblich schlechtere Werte gehabt hatten.

Deutliche Besserungen konnten für den Risikofaktor Hyperurikämie registriert werden.

Arterielle Hypertonie und Übergewicht konnten auf Dauer nicht gebessert werden.

Die Patienten hatten gegenüber dem Kontrollkollektiv auch nach der erfolgreichen Rehabilitation für die Lipidparameter $Lp(a)$ und HDL₃-Triglyceride signifikante Unterschiede aufzuweisen. Zwischen beiden genannten Parametern bestand eine schwache, jedoch signifikante Korrelation.

Mit den durch Angiographie dokumentierten und zahlenmäßig in vier verschiedenen Modellen erfaßten Veränderungen des Koronargefäßsystems der Patienten konnten für die Parameter $Lp(a)$ und

HDL₂-Cholesterin/HDL₃-Cholesterin schwache, jedoch signifikante Korrelationen gefunden werden.

Die Parameter Gesamt-Cholesterin, Triglyceride, HDL-Cholesterin/Gesamt-Cholesterin, Apo B, Triglyceride)HDL-Cholesterin zeigten deutliche und signifikante Korrelationen zum koronaren Risiko.

6. KORRELATIONS DIAGRAMME

Abb. 6.1

Nachuntersuchung

Ord.: Gesamtcholesterin

Abs.: Risiko-Score

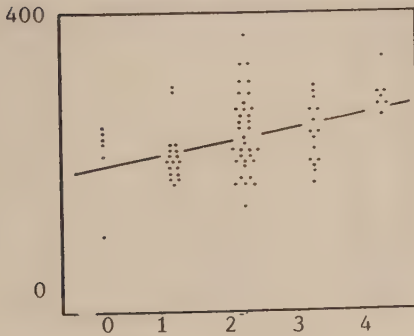
 $r = 0,3734$ $p = 0,0003$ 

Abb. 6.2

Nachuntersuchung

Ord.: LDL-Cholesterin

Abs.: Risiko-Score

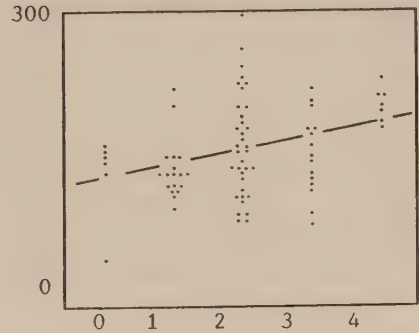
 $r = 0,3201$ $p = 0,0018$ 

Abb. 6.3

Reha-Anfang

Ord.: HDL-Cholesterin

Abs.: Risiko-Score

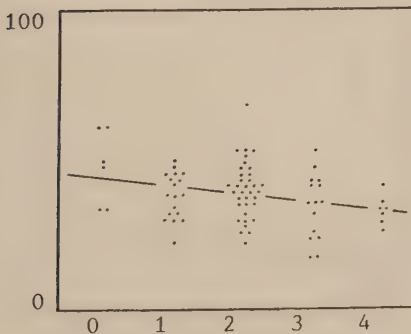
 $r = -0,2911$ $p = 0,0042$ 

Abb. 6.4

Nachuntersuchung

Ord.: HDL-Cholesterin

Abs.: Risiko-Score

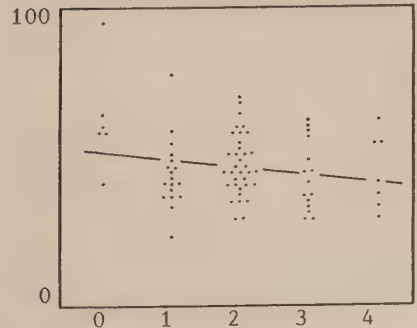
 $r = -0,2320$ $p = 0,0186$ 

Abb. 6.5

Reha-Anfang

Ord.: Gesamt-Triglyceride

Abs.: Risiko-Score

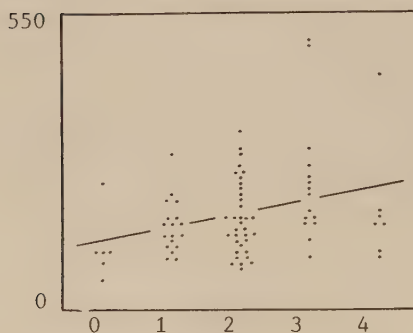
 $r = 0,3053$ $p = 0,0028$ 

Abb. 6.6

Nachuntersuchung

Ord.: Gesamt-Triglyceride

Abs.: Risiko-Score

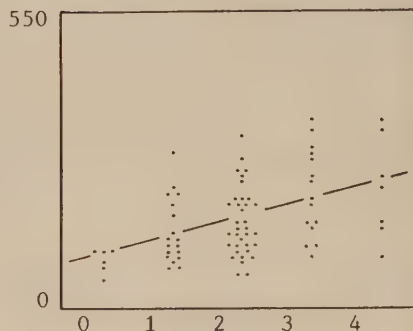
 $r = 0,4648$ $p = 0,00001$ 

Abb. 6.7

Reha-Anfang

Ord.: LDL-Chol./ HDL-Chol.

Abs.: Risiko-score

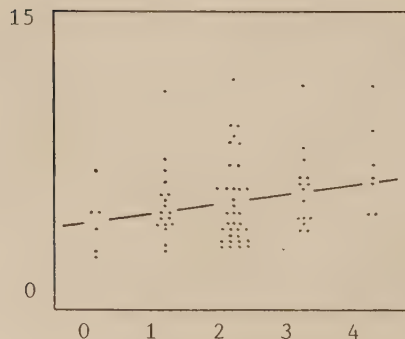
 $r = 0,278$ $p = 0,006$ 

Abb. 6.8

Nachuntersuchung

Ord.: LDL-Chol./ HDL-Chol.

Abs.: Risiko-Score

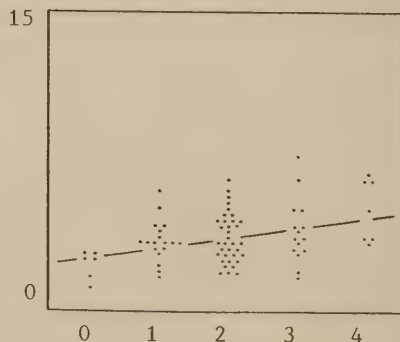
 $r = 0,4098$ $p = 0,00007$ 

Abb. 6.9

Reha-Anfang

Ord.: Ges.-Trigl./HDL-Chol.

Abs.: Risiko-Score

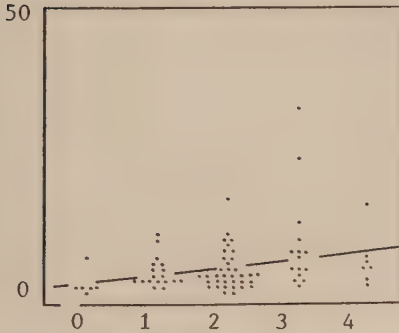
 $r = 0,2848$ $p = 0,00499$ 

Abb. 6.10

Nachuntersuchung

Ord.: Ges.-Trigl./HDL-Chol.

Abs.: Risiko-Score

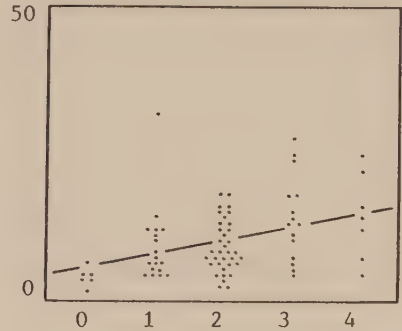
 $r = 0,4033$ $p = 0,00009$ 

Abb. 6.11

Nachuntersuchung

Ord.: HDL-Phos./Ges.-Chol.

Abs.: Risiko-Score

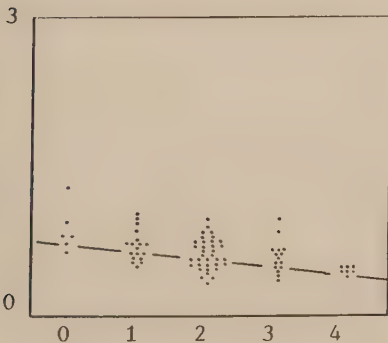
 $r = -0,4768$ $p = 0,00001$ 

Abb. 6.12

Nachuntersuchung

Ord.: HDL₂-Chol./HDL₃-Chol.

Abs.: Risiko-Score

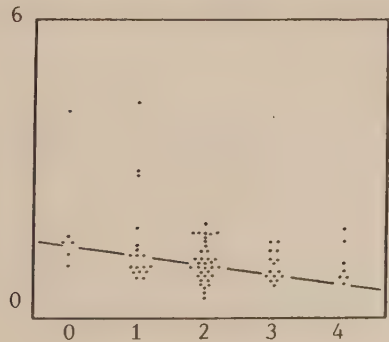
 $r = -0,3136$ $p = 0,00218$ 

Abb. 6.13

Reha-Anfang

Ord.: HDL-Chol./Ges.-Chol.

Abs.: Risiko-Score

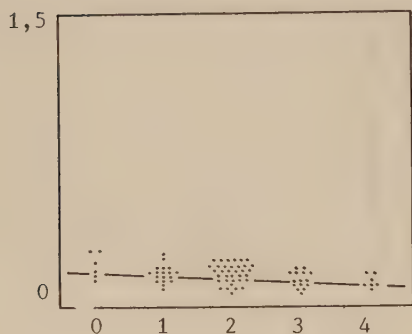
 $r = -0,3421$ $p = 0,0009$ 

Abb. 6.14

Nachuntersuchung

Ord.: HDL-Chol./Ges.-Chol.

Abs.: Risiko-Score

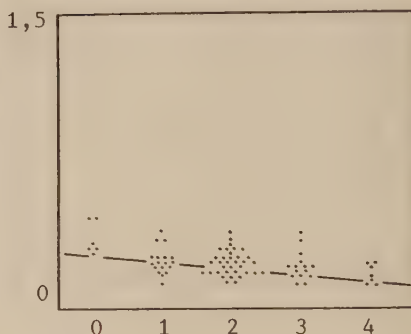
 $r = -0,4496$ $p = 0,00001$ 

Abb. 6.15

Nachuntersuchung

Ord.: Apo B

Abs.: Risiko-Score

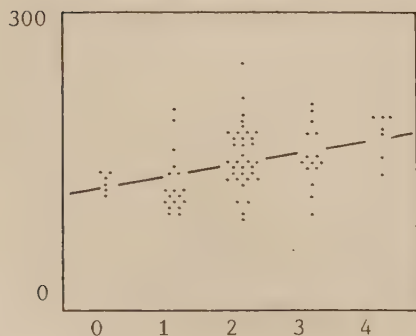
 $r = 0,4202$ $p = 0,00005$ 

Abb. 6.16

Nachuntersuchung

Ord.: Apo B/Apo HDL

Abs.: Risiko-Score

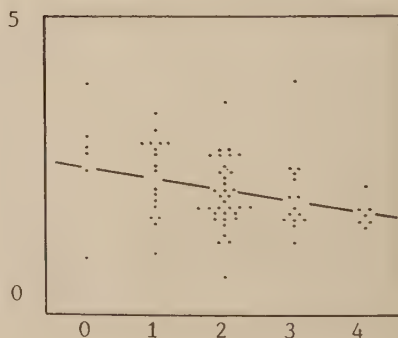
 $r = -0,3078$ $p = 0,00258$ 

Abb. 6.17

Reha-Anfang

Ord.: Harnsäure

Abs.: Risiko-Score

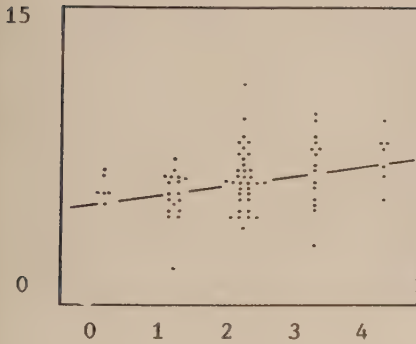
 $r = 0,3611$ $p = 0,00046$ 

Abb. 6.18

Nachuntersuchung

Ord.: Harnsäure

Abs.: Risiko-Score

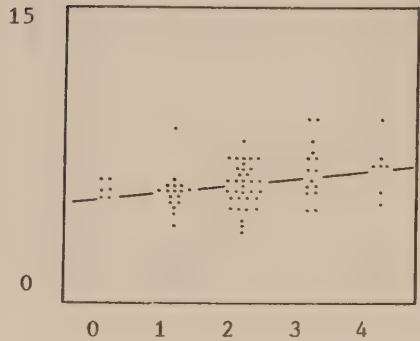
 $r = 0,3590$ $p = 0,00058$ 

Abb. 6.19

Reha-Anfang

Ord.: Broca-Index

Abs.: Risiko-Score

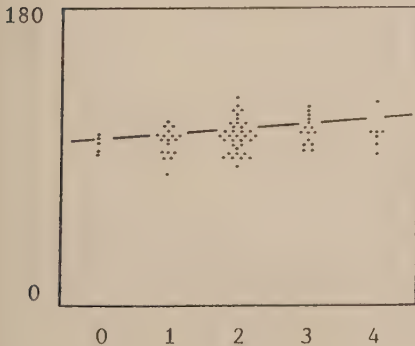
 $r = 0,3492$ $p = 0,0007$ 

Abb. 6.20

Nachuntersuchung

Ord.: Broca-Index

Abs.: Risiko-Score

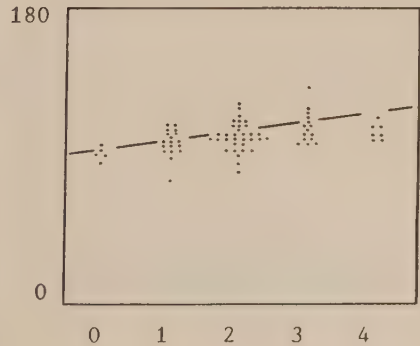
 $r = 0,4357$ $p = 0,00003$ 

Abb. 6.21

Nachuntersuchung

Ord.: Score 2

Abs.: Risiko-Score

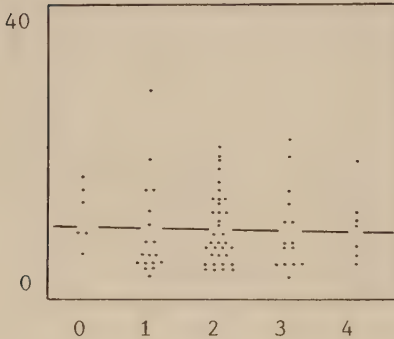
 $r = -0,0185$ $p = 0,4348$ 

Abb. 6.22

Nachuntersuchung

Ord.: Score 3

Abs.: Risiko-Score

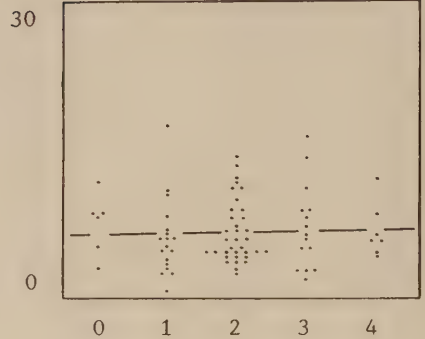
 $r = 0,0482$ $p = 0,3346$ 

Abb. 6.23

Nachuntersuchung

Ord.: Score 4

Abs.: Risiko-Score

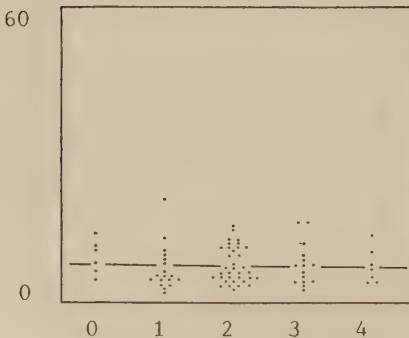
 $r = 0,0108$ $p = 0,4619$ 

Abb. 6.24

Nachuntersuchung

Ord.: Lp(a)

Abs.: Risiko-Score

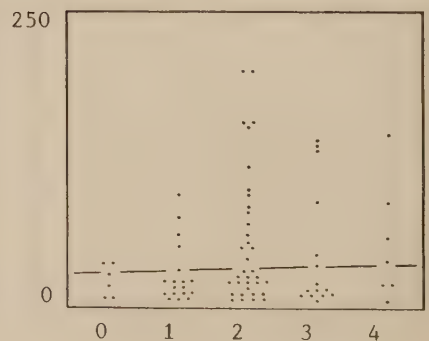
 $r = 0,1953$ $p = 0,04026$ 

Abb. 6.25

Nachuntersuchung

Ord.: HDL₂-Chol./HDL₃-Chol.

Abs.: Score 1

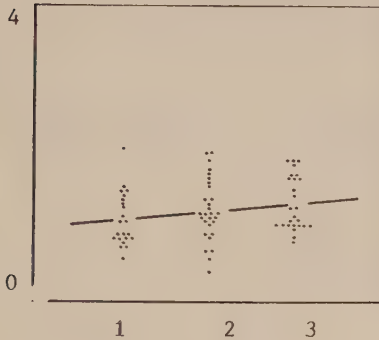
 $r = 0,21605$ $p = 0,02957$ 

Abb. 6.26

Nachuntersuchung

Ord.: HDL-Chol./Ges.-Chol.

Abs.: Score 3

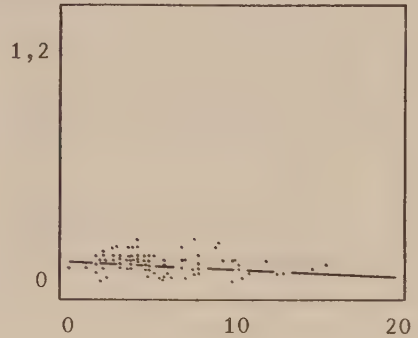
 $r = -0,1743$ $p = 0,05987$ 

Abb. 6.27

Nachuntersuchung

Ord.: Lp(a)

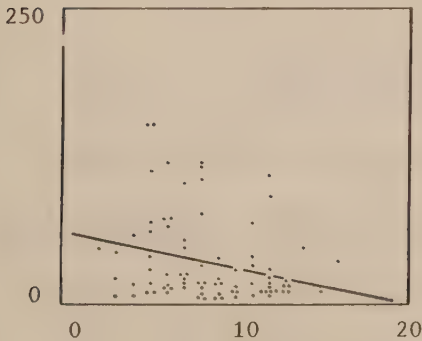
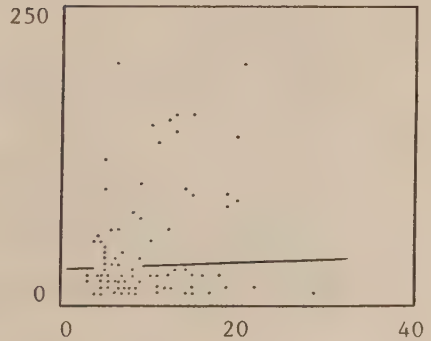
Abs.: HDL₃-Triglyceride $r = -0,2377$ $p = 0,01631$ 

Abb. 6.28

Nachuntersuchung

Ord.: Lp(a)

Abs.: Score 2

 $r = 0,2131$ $p = 0,02806$ 

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. AHA committee Report
"Risk factors and coronary disease" - a statement for physicians.
Circulation 62 No. 2, August 1980, S. 449A - 455 A
2. ALBERS, J.J., J.L. ADOLPHSON, W. R. HAZZARD:
Radioimmunoassay of human plasma Lp (a) lipoprotein.
J. Lipid. Res. 18 (1977), S. 331
3. ALBERS, J.J., M.C. CHEUNG, W.R. HAZZARD:
HDL in myocardial infarction survivors.
Metabolism 27 (1978), S. 479 - 485
4. ANDERSON, D.W., A.V. NICHOLS, S.S. PAN, F.T. LINDGREN:
HDL-distribution. Resolution and determination of three major components in a normal population sample.
Atherosclerosis 29 (1978), S. 161 - 179
5. ANGSTER, H., R. GLONNER, J. KRAMER, H.J. KÜHNEL, K. SCHMITT:
Vertrauensärztliche Erfahrungen aus Nachuntersuchung an 405 Infarktpatienten in 6 Jahren.
Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Präventivmedizin 12 (1977), S. 64 - 66
6. ASSMANN, G.:
Lipidstoffwechsel und Atherosklerose.
Schattauer Verlag Stuttgart/New York 1982
7. ASSMANN, G., W. OBERWITTLER, H. SCHULTE, H. SCHRIEWER, H. FUNKE, P.H. EPPING, W.H. HAUSS:
Prädiktion und Früherkennung der koronaren Herzkrankheit. Prospektive epidemiologische Studie bei Betriebsangehörigen im Raum Westfalen.
Internist 21 (1980), S. 446

8. ASSMANN, G., H. SCHRIEWER:
Role of Low-Density and High-Density Lipoproteins in Atherogenesis.
Nutr. Metab. 24 (Suppl. 1) (1980), S. 19 - 25
9. ASSMANN, G., H. SCHRIEWER:
Biochemie der High-Density-Lipoproteine.
Klin. Wschr. 58 (1980), S. 749
10. ASSMANN, G., H. SCHRIEWER:
High-Density-Lipoproteine - Analytik, Biochemie und Klinik.
Münchener med. Wschr. 122 (Suppl. 5) (1980), S. 197
11. ASSMANN, G., H. JUCHEM, H. SCHRIEWER:
Zur Rolle des HDL-Cholesterins in der Präventivmedizin.
Therapiewoche 31 (1981), S. 5563
12. ASSMANN, G., H. SCHULTE:
Prediction and early detection of coronary heart disease.
in: Second Münster International Arteriosclerosis Symposium. Clinical Implications of recent research results in arteriosclerosis. (Hrsg. W.H. Hauss)
Westdeutscher Verlag, Opladen, 1982
13. AVOGARRO, P.:
Apolipoproteine: Funktion und klinische Bedeutung.
Laboratoriumsblätter 31:178 (1981), S. 177 - 186
14. AVOGARRO, P., G. BITTOLO-BON, G. CAZZOLATO, G.B. QUINCI:
Are apolipoproteins better discriminators than lipids for atherosclerosis?
Lancet I (1979), S. 901 - 903
15. AVOGARRO, P., G. CAZZOLATO, G. BITTOLO-BON, F. BELUSSI, G.B. QUINCI:
Values of apo-A-I and apo-B in humans according to age and sex.
Clin. Chim. Acta 95 (1979), S. 311 - 315

16. AVOGARO, P., G. BITTOLO-BON, G.B. QUINCI, F. BELUSSI:
Plasma levels of apolipoprotein A-I and apolipoprotein B
in human atherosclerosis.
Artery 4 (1078), S. 385 - 394

17. AVOGARO, P., G. CAZZOLATO, G. BITTOLO-BON, G.B. QUINCI,
M. CHINELLO:
HDL-Cholesterol, apolipoprotein A-I and B.
Atherosclerosis 31 (1978), S. 85 - 91

18. AVOGARO, P., BITTOLO-BON, G. CAZZOLATO, E. RORAI:
Relationship between apolipoproteins and chemical compo-
nents of lipoproteins in survivors of myocardial infarction.
Atherosclerosis 37 (1980), S. 69 - 76

19. BALLANTYNE, F.C., R.S. CLARK, H.S. SIMPSON, D. BALLANTYNE:
Effect of Training on HDL in Post Infarct Patients.
in: Lipoproteins and Coronary Atherosclerosis, Lugano
1981, S. 55

20. BAILAR, J.C.:
Cause and effect in epidemiology. What do we know about
hypertriglyceridemia?
N. Engl. J. Med. 302 (1980), S. 1417 - 1418

21. BARBORIAK; J.J., A.J. ANDERSON, A.A. RIMM, J.F. KING:
High density lipoprotein cholesterol and coronary artery
occlusion.
Metabolism 28 (1979), S. 735

22. BARBORIAK, J.J., RIMM, A.A., ANDERSON, A.J., TRISTANI, F.E.,
WALKER, J.A., FLEMMING, R.J.:
Coronary artery occlusion and blood lipids.
Am. heart. J. 87 (6) (1974), S. 716 - 721

23. BARCLAY, M., R.K. BARCLAY, V.P. SKIPSKI:
High density lipoprotein concentrations in men and women.
Nature 200 (1963), S. 362

24. BARTOLIN, R., G. BOUVENOT, C. DELBOY, G. SOULA, S. LEVY:
L'uricémie et la maladie coronarienne.
Arch. Mal. Coeur 11 (1981), S. 1307 - 1313

25. BELLIN, H., G. NAUMANN, J. MAIBAUM, H. ESCHE:
Effektivität der Systemrehabilitation bei Patienten mit
Herzinfarkt. - Eine Vierjahresstudie.
Z. ges. Inn. Med. 34 (1979), S. 511 - 518

26. BENDITT, E.P.:
Implications of the monoclonal character of human athero-
sclerotic plaques.
Am. J. Pathol. 86 (1977), S. 693

27. BERENSON, G.S., M. TURNER, L.P. O'MEALLIE, F.A. PUYAU,
P.S. PARGAONKAR, S. SRINIVASAN, R.J. HALL:
A study of serum lipoproteins and angiographic evidence of
coronary artery disease.
Southern Med. J. 68 (12) (1975), S. 1513 - 1519

28. BERG, K., A.-L. BØRRESEN, G. DAHLEN:
Serum-high-density-lipoprotein and atherosclerotic heart-
disease.
Lancet III (1976), S. 499 - 501

29. BERGEMEYER, H.U.:
Methoden der enzymatischen Analyse.
Verlag Chemie Weinheim Band II 3. Aufl. 1974, S. 1878

30. BIERENBAUM, M.L., A.J. FLEISCHMANN, D.P. GREEN, R.J.
RAICHELSON, T. HAYTON, P.B. WATSON, A.B. CALDWELL:
The 5-year experience of modified fat diets on younger men
with coronary disease.
Circulation 42 (1970), S. 943 - 952

31. BLACKBURN, H., G. BERENSON, J.C. CHRISTIAN, F. EPSTEIN, M. FEINLEIB, S. HAVAS, G. HEISS, S. HEYDEN; D. JACOBS, J.V. JOOSENS, A. KAGAN, W.B. KANNEL, J.A. MORRISON, N.J. ROBERTS, L. TIGER, E.L. WYNDER:
Conference on the health effects of blood lipids: Optimal distributions for populations.
Prev. Med. 8 (1979), S. 612 - 678

32. BLANKENHORN, D.H., W.L. CASHIN, R.H. SELZER, S.H. BROOKS:
Human coronary atherosclerosis regression studies with computer processed angiograms.
in: *Lipoproteins and coronary atherosclerosis*.
Lugano 1981, S. 34

33. BRAND, R.J., R.H. ROSENMAN, R.I. SCHOLTZ:
Multivariate prediction of coronary heart disease in the Western Collaborative Group Study compared to the findings of the Framingham Study.
Circulation 53 (1976), S. 355 - 384

34. BROWN, M.S., P.T. KOVANEN, J.L. GOLDSTEIN:
Regulation of plasma cholesterol by lipoprotein receptors.
Science 212 (1981), S. 628

35. CAREW, T.E., T. KOSCHINSKY, S. HAYES, D. STEINBERG:
A mechanism, by which high density lipoproteins may slow the atherogenic process.
Lancet I (1976), S. 1315 - 1317

36. CARLSON, L.A.:
Plasma cholestrol and triglycerides in coronary heart disease. Experiences from retrospective, interspective and prospective studies.
in: *Lipoproteins and coronary atheroscleroris*.
Lugano 1981, S. 14

37. CARLSON, L.A., L.E. BÖTTIGER:
Ischaemic heart disease in relation to fasting values of plasma triglycerides and cholesterol. Stockholm prospective study.
Lancet I (1972), S. 865

38. CASTELLI, W.P., J.T. DOYLE, T. GORDON, C.G. HAMES, M.C. HJORTLAND, S.B. HULLY, A. KAGAN, W.J. ZUKEL:
HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease.
The cooperative lipoprotein phenotyping study.
Circulation 55 (1977), S. 767
39. COHN, P.F., S.I. GABBAY, W.B. WEGLIICKI:
Serum lipids levels in angiographically defined coronary artery disease.
Am. Int. Med. 84 (1976), S. 241 - 245
40. CONNOR, W.E., CONNOR, S.L.:
The role of nutritional factors in the prevention of coronary heart disease.
Prev. Med. 1 (1972), S. 49
41. CRAMER, K., S. PAULIN, L. WERKÖ:
Coronary angiographic findings in correlation with age, body weight, blood pressure, serum lipids and smoking habits.
Circulation 33 (1966), S. 888 - 900
42. DE BACKER, G., M. ROSSENEU, J.P. DESLYPERE:
Discriminative value of lipids and apoproteins in coronary heart disease.
Atherosclerosis 42 (1982), S. 197 - 203
43. DEDONDER-DECOOPMAN, E., C. FIEVEI-DESPEUMAUX, E. CAMPOS, S. MOULIN, P. DEWAILLY, G. SEZILLE, J. JAILLARD:
Plasma levels of VLDL- and LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides and apoproteins B and A-I in healthy population.
Atherosclerosis 37 (1980), S. 559 - 568
44. DENNHARDT, W., E.O. KRAEMANN, G. LAUBINGER:
Die Herzinfarkt-rehabilitation nach dem "Hamburger Modell".
Herz/Kreisl. 8 (1976), s. 458 - 462

45. DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT
5 (1981), S. 149 - 157

46. DONAT, K., H. JUNGSMANN:
Rehabilitation nach Herzinfarkt.
Dt. Ärzteblatt 14 (1982), S. 59 - 64

47. DUFAUX, B., G. ASSMANN, W. HOLLMANN:
Biochemische Aspekte der Lipoproteinveränderungen bei Sportlern.
Münchener Med. Wschr. 122 (1980), S. 249 - 250

48. EGGSTEIN, M.:
Triglyceridbestimmung im Serum.
Klin. Wschr. 44 (1966), S. 267

49. ELMFELDT, D., L. WILHELMSEN, A. VEDIN, C. WILHELMSSON,
A. HJALMARSON, R. BERGSTRAND:
General aspects of secondary prevention after myocardial infarction.
Adv. Cardio. 24 (1978), S. 94 - 104

50. EPSTEIN, F.H.:
Estimating the effectiveness of preventive measures to reduce coronary heart disease risk.
in: Intern. Conf. on Atherosclerosis. Carlson, L.A. et al. (Hrsg.), Raven Press, New York 1978, S. 351

51. EPSTEIN, F.H.:
Epidemiologie der Koronaren Herzkrankheit.
Monatskurse f. d. ärztl. Fortbildung 19 (1978), S. 28

52. EPSTEIN, F.H.:
Role of HDL in individual prediction and community prevention of coronary heart disease.
in: Atherosclerosis V, Gotto, A.M. Jr. et al. (Hrsg.), Springer Verlag, New York/Heidelberg/Berlin 1980, S. 484

53. EPSTEIN, F.H.:
Cholesterol and non-cardiovascular disease.
in: Lipoproteins and coronary atherosclerosis.
Lugano 1981, S. 16

54. FAGER, G., O. WIKLUND, S.-O. OLOFSSON, G. BONDJERS:
Serum apoprotein levels and risk factors in relation to
myocardial infarction evaluated by multivariate analysis.
in: Lipoproteins and coronary atherosclerosis.
Lugano 1981, S. 137

55. FAGER, G., O. WIKLUND:
Multivariate analysis of serum apolipoproteins and risk
factors in relation to acute myocardial infarction.
Atherosclerosis 1 (1981), S. 273 - 279

56. FAGER, G., O. WIKLUND:
Seasonal variations in serum lipoproteins.
in: Lipoproteins and coronary atherosclerosis.
Lugano 1981, S. 38

57. FEINLEIB, M, W.B. KANNEL, R.J. GARRISON, P.M. MCNAMARA,
W.P. CASTELLI:
The Framingham offspring study. Design and preliminary data.
Prevent. Med. 4 (1975), S. 518

58. FOLIN, O., W. DENNIS:
A new method for the measurement of uric acid in blood.
J. Biol. Chem. 13 (1912), S. 469 - 475

59. FRICK, M.H., G. DAHLEN, K. BERG, M. VALLE, P. HEKALI:
Serum lipids in angiographically assessed coronary athero-
sclerosis.
Chest 73:1 (1978), S. 62 - 65

60. GASIC, S., M. NIEDERBERGER:
Vier Jahre Bewegungstherapie nach Herzinfarkt - Ist
"Langzeitrehabilitation" sinnvoll?
Wiener Med. Wschr. 37 (1976), S. 517 - 521

61. GATON, E., E. WOLMAN:
The role of smooth muscle cells and hematogeneous macrophages in atheroma.
J. Path. 123 (1977), S. 123

62. GILLMANN, H., K. COLBERG:
Untersuchungen über die Lebensphase nach überstandenen Herzinfarkt.
Dtsch. med. Wsch. 94 (1969), S. 933 - 939

63. GLOMSET, J.A.:
The plasma lecithin cholesterol acyltransferase reaction.
J. Lipid Res. 9 (1968), S. 155

64. GLUECK, C.J., P. GARTSIDE, R.W. FALLAT, P.M. STEINER:
Longevity syndromes. Familial hyperalphalipoproteinaemia. Studies in eighteen kindreds.
Metabolism 24 (1975), S. 1243

65. GOLDBOURT, U., J.H. MEDALIE:
High density lipoprotein cholesterol and incidence of coronary heart disease. - The Israeli Ischaemic Heart Disease Study.
Amer. J. Epidem. 109 (1979), S. 296 - 308

66. GORDON, T., W.P. CASTELLI, M.C. HJORTLAND, W.B. KANNEL, T.R. DAWBER:
High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: Framingham Study.
Amer. J. Med. 62 (1977), S. 707

67. GORDON, T., W.P. CASTELLI, M.C. HJORTLAND, W.B. KANNEL, T.R. DAWBER:
Diabetes, blood lipids and the role of obesity in coronary heart disease risk for women.
Ann. Int. Med. 87 (1977), S. 393

68. GORDON, T., W.B. KANNEL, W.P. CASTELLI, T.R. DAWBER:
Lipoproteins, cardiovascular disease and death. The Framingham Study.
Arch. Intern. Med. 141 (1981), S. 1128 - 1131

69. GOTTO, A.M., G.A. GORRY, J.R. THOMPSON, J.S. COLE, R. TROST, D. YESHURUN, M.E. DE BAKEY:
Relationship between plasma lipid concentrations and coronary artery disease in 496 patients.
Circulation 5 (1977), S. 875 - 883

70. HARTMANN, G., H.B. STÄHELIN:
Hyperlipidämie und Atherosklerose in der Schweiz:
Ergebnisse aus der Basler Studie.
Therapeutische Umschau 37 (1981), S. 980

71. HASIN, Y., S. EISENBERG, J. FRIEDLANDER, B.S. LEWIS, M.S. GOTSMAN:
Relationship between extent of coronary artery disease and correlative risk factors.
Amer. Heart J. 98 (1979), S. 555 - 561

72. HAUSS, W.H.:
Über die Rolle des Mesenchyms in der Genese der Arteriosklerose.
Virchows Archiv Abt. A, Path. Anat. 359 (1973), S. 135

73. HAVEKES, L., B.J. VERMEER, J. EMEIS:
The binding of Lp (a) to the LDL receptor of human fibroblasts.
in: *Lipoproteins and coronary atherosclerosis.*
Lugano 1981, S. 181

74. HAVLIK, R.J., P.W. WILSON, R.J. GARRISON, M. FEINLEIB:
Epidemiology of lipoproteins, coronary and non-cardiovascular disease mortality.
in: *Lipoproteins and coronary atherosclerosis.*
Lugano 1981, S. 17

75. HEINLE, R.A., R.I. LEVY, D.S. FREDERICKSON, R. GORLIN:
Lipid and carbohydrate abnormalities in patients with angiographically documented coronary artery disease.
Amer. J. Cardiology 24 (1969), S. 178 - 186

76. HERBERT, P.N., I.O. HENDERSON, T.A. MUSLINER, R.S. SHULMAN:
Apoproteins - Analysis and possible impact on the early
diagnosis of atherogenic risk.
Münch. Med. Wschr. 122 (1980), S. 209 - 213

77. HEYDEN, S.:
Stress im Arteriosklerosegeschehen.
Internist 19 (1978), S. 642 - 648

78. HEYDEN, S., G. HEISS, A. BARTEL, C.G. HAMES:
Fasting triglycerides as predictors of total and CHD mor-
tality in Evans County, Georgia.
J. Chron. Dis. 33 (1980), S. 275

79. HEYDEN, S.:
Niedrige Cholesterin-Werte: Ein Risikofaktor für Krebs?
Med. Klin. 75 (1980), S. 728 - 732

80. HEYDEN, S.:
Präventive Kardiologie; Ergebnisse aus Interventionsstu-
dien.
Böhringer Mannheim 1981

81. HOLMES, D.R., L.R. ELVEBACK, R.L. FRYE, B.A. KOTTKE, R.D.
ELLEFSON:
Association of risk factor variables and coronary heart
disease documented with angiography.
Circulation 63 (1981), S. 293 - 299

82. HULLEY, S.B.; R.H. ROSENMAN, R.D. BAWOL, R.J. BRAND:
Epidemiology as a guide to clinical decisions: The asso-
ciation between triglyceride and coronary heart disease.
N. Engl. J. Med. 302 (1980), S. 1383 - 1389

83. HULLEY, S.B., S. GORDON:
Alcohol and high-density lipoprotein cholesterol. Causal
interference from diverse study designs.
Circulation 64 (1981), III, S. 57

85. HUTTUNEN, J.K., E. LÄNSIMIES, E. VOUTILAINEN, C. EHNHOLM,
E. HIETANEN, I. PENTTILÄ, O. SIITONEN, R. RAURAMAA:
Effect of moderate physical exercise on serum lipoproteins:
A controlled clinical trial with special reference to
serum high density lipoproteins.
Circulation 60 (1979), S. 1220
86. IRSIGLER, K., P. KÜHN, H. LAGEDER, E. TAHACS, F. UNGER:
Wiener kooperative Herzinfarkt-Diätstudie.
Arzneim. Forsch. 22 (1972), S. 1840 - 1843
87. JENKINS, P.J., R.W. HARPER, P.J. NESTEL:
Severity of coronary atherosclerosis related to lipoprotein
concentration.
British Med. J. 2 (1978), S. 388 - 391
88. KALLIO, V.:
Results of rehabilitation in coronary patients.
Adv. Cardiol. 24 (1978), S. 153 - 163
89. KANNEL, W.B.:
Influence of blood lipids on risk in hypertension.
in: Hypertension update (J.C. Hunt et al. Hrsg.)
Heart learning systems Inc., Bloomfield, N.J., 1980
90. KANNEL, W.B., W. CASTELLI, T. GORDON:
Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease.
A new perspective based on Framingham study.
Ann. of Int. Med. 90 (1979), S. 85 - 91
91. KARLSON, P., W. GEROK, W. GROSS:
Pathobiochemie.
Thieme Verlag Stuttgart 1978
92. KEYS, A.:
Coronary heart disease, serum cholesterol and the diet.
Acta med. scand. 207 (1980), S. 153

93. KLADETZKY, R.G., G. ASSMANN, S. WALGENBACH, P. TAUCHERT, H.D. HELB:
Lipoprotein and apoprotein values in coronary angiography patients.
Artery 7 (1980), S. 191 - 205

94. KOSTNER, G.M., J.R. PATSCH, S. SAILER, H. BRAUNSTEINER, A. HOLASEK:
Polypeptide distribution of the main lipoprotein density classes separated from human plasma by rate zonal ultracentrifugation.
Eur. J. Biochem. 45 (1974), S. 611

95. KOSTNER, G.M.:
Enzymatic determination of cholesterol in high density lipoprotein fractions prepared by polyanion precipitation.
Clin. Chem. 22 (1976), S. 695

96. KOSTNER, G.M.:
High Density Lipoproteins: Der status quo.
Wien. Klin. Wschr. 92 (1980), S. 665 - 672

97. KOSTNER, G.M., P. AVOGARO, G. CAZZOLATO, E. MARTH, G. BITTOLO-BON, G.B. QUINCI:
Lipoprotein Lp (a) and the risk for myocardial infarction. Atherosclerosis 38 (1981), S. 51

98. KOSTNER, G.M., H. PRISTAUTZ, E. PILGER:
Quantitation of apolipoproteins in PVD patients and controls: Comparison with serum lipids and Lp-lipids.
in: Lipoproteins and coronary atherosclerosis.
Lugano 1981, S. 98

99. KOSTNER, G.M.:
HDL-Cholesterin als Schutzfaktor gegen Koronare Herzkrankheit.
Internistische Welt 8 (1981), S. 311 - 319

100. KOSTNER, G.M., P. AVOGARO, G. BITTOLO-BON, G. CAZZOLATO, G.B. QUINCI:
Determination of high-density-lipoproteins: Screening methods compared.
Clin. Chim. 25/6 (1979), S. 939 - 942
101. KOSTNER, G.M., P.AVOGARO, G. CAZZOLATO, E. MARTH, G. BITTOLO-BON:
Lipoprotein Lp (a) and the risk for myocardial infarction.
Atherosclerosis 38 (1981), S. 51 - 61
102. KREMPLER, F., G.M. KOSTNER, K. BOLZANO, F. SANDHOFER:
Turnover of Lp (a) in man.
J. Clin. Invest. 65 (1980), S. 1483 - 1490
103. KUUSI, T., P. DAARINEN, E.A. NIKKILÄ:
Evidence for the role of hepatic endothelial lipase in the metabolism of plasma HDL₂ in man.
Atherosclerosis 36 (1980), S. 589 - 593
104. LEELARTHAEPIN, B., J.M. WOODHILL, A.J. PALMER, R.B. BLACKET:
Obesity diet and type II hyperlipidemia.
Lancet II (1974), S. 1217 - 1221
105. LEREN, P.:
The Oslo diet-heart study.
Circulation 42 (1970), S. 935 - 952
106. LIEBOLD, F., L. SCHOENHERR, D. LOHMANN:
Körperliche Aktivität und Risikofaktoren von Herzinfarkt-patienten nach gezielter Rehabilitation.
Med. Sport 19 (1979), S. 151 - 153
107. LULEY, C., Y. HOREL, E.S. BÜCHERL, W. SCHWARTZKOPFF, R. SCHRÖDER, H. SCHMUTZLER, K. WEGSCHNEIDER:
Severity of coronary atherosclerosis in relation to several lipid analytic parameters.
Berlin, Fettstoffambulanz im Klinikum Charlottenburg der Freien Universität 1982

108. MACIEJKO, J.J., D.R. HOLMES, B.A. KOTTKE:
Apolipoprotein A-I as a marker of angiographically assessed coronary artery disease.
N. Engl. J. Med. 309/7 (1983), S. 385 - 389
109. MELNICK, J.L., B.L. PETRIE; G.R. DREESMAN, J. BUREK, C.H. MCCOLLUM, M.E. DEBAKEY:
Cytomegalovirus antigen within human arterial smooth muscle cells.
Lancet I (1983), S. 644 - 647
110. MERTZ, D.P., E. GOHMANN, R. OELZE, T. BÜRVENICH:
Lipoprotein-Profil nach Nahrungsaufnahme.
Münchener Med. Wschr. 5 (1982), S. 124
111. MILLER, N.E.:
Plasma HDL concentration and development of ischaemic heart disease.
in: Lipoproteins and coronary atherosclerosis.
Lugano 1981, S. 19
112. MILLER, N.E., F. HAMMET, S. SALTISSE, S. RAO, H. VAN ZELLER, J. COLTART, B. LEWIS:
Relation of angiographically defined coronary artery disease to plasma lipoprotein subfractions and apolipoproteins.
Lancet I (1981), S. 1741
113. MILLER, G.J., N.E. MILLER:
Plasma high density lipoprotein concentration and development of ischaemic heart disease.
Lancet I (1975), S. 16
114. MILLER, N.E., O.H. FORDE, D.S. THELLE, O.D. MJOS:
The Tromsø heart study. High density lipoprotein and coronary heart disease: A prospective case-control study.
Lancet I (1977), S. 965

115. MILNE, J.R., D.L. STONE, S.O. BANIM, D.J. GALTON, R.S.O. REES:
High-density lipoprotein and other risk factors for coronary artery disease assessed by angiography.
British Med. J. 282 (1981), S. 1274
116. MJØS, O.D., D.S. THELLE, O.H. FØRDE, H. VIK-MO:
Family-study of HDL-cholesterol and relation to age and sex.
Acta med. Scand. 201 (1977), S. 323 - 329
117. MOORE, R.B., J. LONG, J.M. MATTS, K. AMPLATZ:
Plasma lipoproteins and coronary arteriography in subjects in the program on the surgical control of the hyperlipidemics.
Atherosclerosis 32 (1979), S. 101 - 119
118. MURRAY, R.G., A. TWEDDEL, J. THIRD, I. HUTTON:
Relation between extent of coronary artery disease and severity of hyperlipoproteinaemia.
Brit. Heart J. 37 (1975), S. 1205 - 1209
119. NAITO, K., H.R. GREENSTREET, J. DAVID, W.L. SHELDON, E.K. SHIREY, R.C. LEWIS, W.L. PROUDFIT, R.G. GERRITY:
HDL-cholesterol concentration and severity of coronary atherosclerosis determined by cine-angiography.
Artery 8 (2) (1980), S. 101 - 112
120. NÜSSEL, E., L. BUCHHOLZ, H. BERGDOLF, W. KÜNNEMANN, G. BÜCHER:
Koronare Herzkrankheit. Risikofaktoren und kommunale Prävention.
DIA 4 (1980), S. 95 - 103
121. OPHERK, D., R. SCOLA; W. MORGENSTERN, G. STOCKMANN, E. NÜSSEL, W. KÜBLER:
Beziehungen von "Risikofaktoren" der Arteriosklerose zum Schweregrad der angiographisch nachweisbaren Koronarsklerose.
Z. Kardiol. 68 (1979), S. 369 - 374

122. PAAVO, K.J., K.A. KINNUNEN:
Synthesis and secretion of apo A-I by cultured human endothelial cells.
in: Lipoproteins and coronary atherosclerosis.
Lugano (1981), S. 82
123. PEARSON, T.A., B.H. HUCKLEY, S.C. ACHUPP, P. KWITEROWICH:
The association of low levels of HDL cholesterol and arteriografically defined coronary artery disease.
Amer. J. Epid. 3 (1979), S. 285 - 295
124. PILGER, E., H. PRISTAUTZ, K.P. PFEIFFER, G. KOSTNER:
Risk factors for peripheral atherosclerosis. Retrospective evaluation by stepwise discriminant analysis.
Arteriosclerosis 1 (1983), S. 57 - 63
125. RHODAS, G.G., C.L. GULBRANDSEN, A. KAGAN:
Serum lipoproteins and coronary heart disease in the population study of Hawai Japanese man.
New Engl. J. Med. 294 (1976), S. 293 - 298
126. RIESEN, W.F., R. MORDASINI, C. SALZMANN, A. THELER:
Apoproteins and lipids as discriminators of severity of coronary heart disease.
Atherosclerosis 37 (1980), S. 157 - 162
127. RITCHIE, R.S.:
Nephelometric immunoassay.
in: Rose, N., P. Bigazzi (Hrsg.): Methods in Immunodiagnosis. J. Wiley & Sons Inc. 1980
128. ROSS, R., J.A. GLOMSET:
Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell. Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis.
Science 180 (1973), S. 1332
129. ROSS, R., J.A. GLOMSET:
The pathogenesis of atherosclerosis.
New Engl. J. Med. 195 (1976), S. 369

130. RÖSCHLAU, P., E. BERNDT, W. GRUBER:
9th Intern. Congress on Clin. Chemistry, Toronto (1975),
Abstr. No. 1

131. SCHAEFER, J.E., L. JENKINS, H.B. BREWER Jr.:
Human chylomicron apolipoprotein metabolism.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 80 (1978), S. 405

132. SCHAFER, J.E., W.H. HEATON, M.G. WETZEL, H.B. BREWER Jr.:
Plasma apolipoprotein A-I absence associated with a marked reduction of HDL and premature coronary heart disease.
Atherosclerosis 2 (1982), S. 16 - 26

133. SCHAFFNER, R., K. TAYLOR, E.J. BARTUCCI, K. FISCHER-DZOGA, J.H. BEESON, S. GLAGOV, R.W. WISSLER:
Arterial foam cells with distinctive immunomorphologic and histochemical features of macrophages.
Am. J. Pathol. 100 (1980), S. 57

134. SCHENK, K.E.:
Ambulante Rehabilitation nach Herzinfarkt.
S. Karger. Basel, München, Paris, London, New York, Sidney 1979

135. SCHETTLER, G., H. GRETEN:
Koronare Herzkrankheit : Entwicklung in der Bundesrepublik Deutschland und in den USA.
Dtsch. Ärzteblatt 40 (1978), S. 2263 - 2266

136. SCHETTLER, G., E. NÜSSEL:
Arbeitsmed., Sozialmed., Präventivmed. 10 (1975), S. 25

137. SCHETTLER, G.:
Das Arterioskleroseproblem.
Dtsch. Ärzteblatt 11 (1977), S. 735 - 742

138. SCHETTLER, G., E. NÜSSEL:
Neuere Resultate aus der epidemiologischen Herzinfarkt-
forschung in Heidelberg.
Dtsch. Med. Wschr. 44 (1974), S. 2003 - 2008
139. SCHETTLER, G.:
Pathophysiologie, Klinik und prognostische Bedeutung der
Hyperlipoproteinämien.
Dtsch. Ärzteblatt 9 (1980), S. 661
140. SCHLIERF, G., W. KAHLKE:
Fettstoffwechsel.
in: Klinische Pathophysiologie W. Siegenthaler (Hrsg.)
Thieme Verlag Stuttgart 1979
141. SCHMIDT, F.H., H. STRITTMATTER, R. NEUDECKER:
Capillary blood glucose levels in adults in the fasting
state and after loader using the hexokinase technique.
in: H. Gutsche and H.W. Holler: Diabetes epidemiology in
Europe. Thieme Verlag Stuttgart 1975, S. 95
142. SCHMITZ, G., G. ASSMANN, B. MELNIK:
The role of lecithin cholesterin acyltransferase in high-
density lipoprotein-3/high-density lipoprotein-2 inter-
conversion in man.
Clin. Chem. Acta 119 (1982), S. 225
143. SCOTT, D.W., A.M. GOTTO, J.S. COLE, A. GONG:
Plasma lipids as collateral risk factors in coronary arte-
ry disease. A study of 371 males with chest pain.
J. Chron. Dis. 34 (1978), S. 337 - 345
144. SHEPARD, R.J., M. COX, R. KAVANGH:
Post-coronary rehabilitation and risk factors, with spe-
cial reference to diet.
Can. J. Appl.Sport Sci. 5 (1980), S. 250 - 254

145. SOHDI, H.S., L. GARETT, J.A. JOY, C.K. CLIFFORD, D.T. MASON:
Plasma high density lipoproteins and other risk factors in angiographically documented coronary artery disease.
Artery 6 (1979), S. 220 - 237
146. STARZL, T.E., C.W. PUTNAM, H.P. CHASE, K.A. PORTER:
Follow-up of patient with portocaval shunt for treatment of hyperlipidaemia.
Lancet II (1974), S. 714
147. STARZL, T.E., H.P. CHASE, C.W. PUTNAM, J.J. NORA, R.H. FENELL Jr., K.A. PORTER:
Portocaval shunt in hyperlipidemia.
Lancet II (1974), S. 1263
148. STATISTISCHES JAHRBUCH:
Fachserie 12, Reihe 4 (Todesursachen)
Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart/Mainz 1980
149. STEINBERG, D.:
Research related to underlying mechanism in atherosclerosis.
Circulation 60 (1976), S. 1559 - 1565
150. STONE, N.J., R.I. LEVY, D.R. FREDERICKSON, J. VERLER:
Coronary artery disease in 116 kindred with familial type-II-hyperlipoproteinemia.
Circulation 49 (1974), S. 476
151. STOCKSMEIER, J., M.J. HALHUBER:
Die Höhenrieder Längsschnittstudie an Herzinfarktpatienten.
Münch. Med. Wsch. 114 (1972), S. 1349 - 1354
152. SWANSON, J.O., G. PIERPONT, A. ADICOFF:
Serum high density lipoprotein cholesterol correlates with presence but not severity of coronary artery disease.
Amer. J. Med. 71 (1981), S. 235 - 239

153. TALL, A.R., D.M. SMALL:
Plasma high density lipoproteins: current concepts.
New Engl. J. Med. 299 (1978), S. 1232 - 1236

154. TALL, A.R., D.M. SMALL:
Body cholesterol removal - Role of plasma HDL.
Adv. Lip. Res. 17 (1980), S. 2

155. THE LIPID RESEARCH CLINICS PROGRAM EPIDEMIOLOGY COMMITTEE:
Plasma lipid distribution in selected North American
populations. The lipid research clinics program prevalence
study.
Circulation 60 (1979), S. 427

156. TRINDER, P.:
Ann. Clin. Biochem. 6 (1969), S. 24

157. VÖLKER, D., R. HÖHN, D. SCHWOON:
Kardiale Rehabilitation nach Herzinfarkt. Erfolge nach
kardialer Rehabilitation nach Herzinfarkt im medizi-
nischen und sozialen Bereich.
Z. F. A. 53 (1977), S. 2065 - 2071

158. WALTON, K.W., J. HIGGINS. H.N. MAGNANI:
Study of methods of identification and estimation of
Lp (a).
Atherosclerosis 20 (1974), S. 323 - 346

159. WHAYNE, T.F., P. ALAUPOVIC, M.D.CURRY, E.T. LEE, P.S.
ANDERSON, E. SCHECHTER:
Plasma apolipoprotein B and VLDL-, LDL- and HDL-choleste-
rol as risk factors in the development of coronary artery
disease in male patients examined by angiography.
Atherosclerosis 39 (1981), S. 411

160. WILHELMSSEN, L., H. WEDEL, G. TIBBLIN:
Multivariate analysis of risk factors for coronary heart
disease.
Circulation 48 (1973), S. 950

161. WILLIAMS, P., D. ROBINSON, A. BAILEY:
High-density lipoprotein and coronary risk factors in
normal man.
Lancet I (1979), S. 72
162. WILSON; P.W., R.J. GARRISON, W.P. CASTELLI, M. FEINLEIB,
P.M. MCNAMARA, W.B. KANNEL:
Prevalence of coronary heart disease in the Framingham
offspring study: Role of lipoprotein cholesterol.
Amer. J. Cardiol. 46 (1980), S. 649
163. WOLFRAM, G.:
Risikofaktor Hyperlipidämie.
Münchener Med. Wschr. 124 (1982), S. 91 - 92
164. WOOD, P.D., W. HASKELL, H. KLEIN, S. LEWIS, M.P. STERN,
J.W. FARGUHAR:
The distribution of plasma lipoproteins in middle-aged
male runners.
Metabolism 25 (1976), S. 1249
165. ZILVERSMIT, D.B., K. DAVIS:
Microdetermination of plasma phospholipids by trichloro-
acetic acid precipitation.
J. Lab. Clin. Med. 35 (1950), S. 155
166. ZÖLLNER, N., D. EBERHAGEN:
Untersuchung und Bestimmung der Lipoide im Blut.
Springer Verlag Berlin/ Heidelberg/New York 1965,
S. 261 und 393

8. UMRECHNUNG KONVENTIONELLER EINHEITEN IN
SI-EINHEITEN

Cholesterin	1 mg/dl	entspricht	0,02586 mmol/l
Glucose	1 mg/dl	entspricht	0,055 mmol/l
Harnsäure	1 mg/dl	entspricht	59,5 mmol/l
Phospholipide	1 mg/dl	entspricht	0,324 mmol/l
Triglyceride	1 mg/dl	entspricht	0,0114 mmol/l
Apoproteine	1 mg/dl	entspricht	0,01 g/l
Blutdruck	1 mm Hg	entspricht	0,1333 kPa

9. ABKÜRZUNGEN

Apo	Apolipoprotein
BfA	Bundesversicherungsanstalt für Angestellte
HDL	High density lipoprotein
HLP	Hyperlipoproteinämie
HMG-CoA-Reduktase	Hydroxy-Methyl-Coenzym-A-Reduktase
LCAT	Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase
LDL	Low density lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein (a)
NNR	Nebennierenrinde
RPM	Rounds per minute
SPSS	Statistical package for the social sciences
VLDL	Very low density lipoproteins

10. LEBENS LAUF

- 24.4.1951 geboren in Berlin
- 1958 - 61 Besuch der 4. Grundschule in Berlin
- 1961 - 68 Besuch der Freien Waldorfschule am
Kräherwald in Stuttgart
- 1968 - 75 Volontariat und Berufstätigkeit als
Werbe- und Gebrauchsgrafiker
- 1972 - 75 Besuch des Abendgymnasiums Stuttgart
mit Abschluß Abitur
- WS 75/76 - WS 77/78 Biologiestudium an der Universität
Konstanz einschließlich Vordiplom
- 1.4.1976 Eheschließung
- SS 78 Aufnahme des Medizinstudiums an der
Freien Universität Berlin
- Herbst 1979 Ärztliche Vorprüfung
- Herbst 1980 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- Frühjahr 1982 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 21.6.1983 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
und Approbation als Arzt
- Dezember 1983 Beginn der Mitarbeit in der Fett- und
Stoffwechsel-Ambulanz im Klinikum
Charlottenburg der Freien Universität
Berlin (Leiter Prof. Dr. Wolfgang
Schwartzkopf)

